

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
Washington, D.C.

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

19 October 1993 (19.10.93)

International application No.:

PCT/JP93/00286

Applicant's or agent's file reference:

PCT-F8

International filing date:

08 March 1993 (08.03.93)

Priority date:

17 March 1992 (17.03.92)

Applicant:

NISHIYAMA, Hitoshi et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

04 October 1993 (04.10.93)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

M. Mori

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PCT-F8	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP93/00286	International filing date (day/month/year) 08.03.93	Priority date (day/month/year) 17.03.92
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC Int. Cl <sup>5</sup> C07D273/00, 413/10, 417/10, 487/04, 487/08, A61K31/395		
Applicant FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets.  <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings amended during international preliminary examination and/or containing rectifications made before this Authority.  These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items:  I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report  II <input type="checkbox"/> Priority  III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability  IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention  V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement  VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited  VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application  VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand  04.10.93	Date of completion of this report  03.18.94
Name and mailing address of the IPEA/ JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of:

- ☒ the international application as originally filed.
- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the claims, pages \_\_\_\_\_, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of: pages: \_\_\_\_\_  
sheets of drawings/figures No.: \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box.

4. Additional observations, if necessary:

**II. Priority**

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed.
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed.
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid.

Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. STATEMENT**

Novelty (N)	Claims	<u>1-9</u>	YES
	Claims	<u></u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims	<u>2-8</u>	YES
	Claims	<u>1, 9</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims	<u>1-9</u>	YES
	Claims	<u></u>	NO

**2. CITATIONS AND EXPLANATIONS**

The chemical compound in claim 1 differs from that of document 1 [JP,A,35796 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.), 15 February 1991 (15.02.91)], only in that the claimed one has the substituent on the benzyl group at section A of the general formula while that of document 1 has no such substituent. And the both have the same parasitocidal activity.

Trying to substitute the various groups for the substituent in order to get the compounds with the same activity is only a common practice for a person skilled in the art. Besides, all the compounds with a different substituent do not necessarily appear to bring about remarkable efficacy compared with those of the cited document.

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)  
(PCT36条及びPCT規則70)

1994 APR 1994

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 <b>PCT-F8</b>	今後の手続きについては、国際予備報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/ 416) を参照すること。	
国際出願番号 <b>PCT/JP 93/ 00286</b>	国際出願日 (日.月.年) <b>08. 03. 93</b>	優先日 (日.月.年) <b>17. 03. 92</b>
国際特許分類 (IPC) <b>Int. Cl.<sup>3</sup> C07D273/00, 413/10, 417/10, 487/04, 487/08, A61K31/395</b>		
出願人 (氏名又は名称) <b>藤沢薬品工業株式会社</b>		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、全部で <u>3</u> ページからなる。  <input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり国際予備審査の間に補正された及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 この附属書類は、全部で _____ ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 <b>04. 10. 93</b>	国際予備審査報告を作成した日 <b>03. 18. 94</b>	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) <b>大宅 郁 治</b> 電話番号 03-3581-1101 内線 <b>3453</b>	<b>4 C 9 2 8 3</b>

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時のもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ ページ、 出願時に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ ページ、 PCT 19 条の規定に基づき補正されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ ページ、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 出願時に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、 \_\_\_\_\_ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 補正により、  
 第 \_\_\_\_\_ ページ  
 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図 が削除された。

3. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。

4. 追加の意見（必要ならば）

## II. 優先権

1. ☐ この国際予備審査報告は、次の書類が所定の期間内に提出されなかったため、優先権の主張がされなかったものとして作成した。

- ☐ 優先権の主張の基礎となる先の出願の写し  
☐ 優先権の主張の基礎となる先の出願の翻訳文

2. ☐ この国際予備審査報告は、優先権の主張が無効であると認められるので、優先権の主張がされなかったものとして作成した。

したがって、この国際予備審査報告書においては、上記国際出願日を基準日とする。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性について法第12条（PCT 35条(2)）に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)

請求の範囲 1 - 9

請求の範囲 有  
請求の範囲 無

進歩性 (IS)

請求の範囲 2 - 8

請求の範囲 1, 9 有  
請求の範囲 無

産業上の利用可能性 (IA)

請求の範囲 1 - 9

請求の範囲 有  
請求の範囲 無

2. 文献及び説明

本願請求の範囲1に記載の化合物と、国際調査報告書であげた文献 (JP, A, 3-35796 (明治製菓株式会社), 15. 2月, 1991 (15. 02. 91), 以下「引用文献」という。) に記載された化合物は、本願請求の範囲1に示された一般式中のA部位のベンジル基上に、本願の化合物は置換基を有するのに対し、引用文献の化合物は、置換基を有しない点でのみ相違し、その作用は両者とも駆虫作用を有するものであって、同一である。同一の作用を有する化合物を得るために、置換基を代えることは、当業者が通常行うことであり、また、すべての置換基において、本願の化合物が引用文献の化合物と比較して、格別の効果を有するものとも認められない。

# 記録原本

特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

受理  
国際出願番号

日本国特許庁 06.04.93

JP93/00286

国際出願日

08.03.93

(受付印)

PCT International Application

日本国特許庁

出願人又は代理人の書類記号  
(希望する場合は最大12字)

PCT - F8

## 第 I 欄 発明の名称

デブシペプチド誘導体、その製法およびその用途

## 第 II 欄 出願人

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

藤沢薬品工業株式会社

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

〒541 日本国大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

4-7, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku,

Osaka-shi, Osaka 541 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、  
発明者でもある。

電話番号:

06 -  
202 - 1141

ファクシミリ番号:

06 -  
301 - 4168

加入電話番号:

FUJIPAJ5225125

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の  
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☒ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

## 第 III 欄 その他の出願人又は発明者

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

西山 均 NISHIYAMA Hitoshi

〒572 日本国大阪府寝屋川市葛原新町13番1-317

13-1-317, Kuzuharashinmachi,

Neyagawa-shi, Osaka 572 Japan

この欄に記載した者は  
次に該当する:

☐ 出願人である。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者である。  
(ここにレ印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の  
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

大垣 勝 OHGAKI Masaru

〒650 日本国兵庫県神戸市中央区港島中町3-1-58-506

3-1-58-506, Minatojimanakamachi,

Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 650 Japan

この欄に記載した者は  
次に該当する:

☐ 出願人である。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者である。  
(ここにレ印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の  
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が特許に記載されている。



## 第III欄の続き その他の出願人又は発明者

この続葉を使用しないときは、この用紙を願書に添付する必要はない。

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

山 西 了 YAMANISHI Ryo

〒563 日本国大阪府池田市緑丘2丁目2番10号

2-10, Midorigaoka 2-chome Ikeda - shi,

Osaka 563 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

☐ 出願人である。☒ 出願人及び発明者である。☐ 発明者である。  
(ここに印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☒ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

原 俊 彦 HARA Toshihiko

〒300-04 日本国茨城県稲敷郡美浦村大字宮地565-19

565-19, Oaza Miyaji, Miho-Mura, Inashiki-gun,

Ibaraki 300-04 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

☐ 出願人である。☒ 出願人及び発明者である。☐ 発明者である。  
(ここに印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☒ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する:

☐ 出願人である。☐ 出願人及び発明者である。☐ 発明者である。  
(ここに印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名):

住所(国名):

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☐ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、次に該当する:

☐ 出願人である。☐ 出願人及び発明者である。☐ 発明者である。  
(ここに印を付したとき  
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名):

住所(国名):

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国☐ 米国を除くすべての指定国☐ 米国のみ☐ 追記欄に記載した指定国☐ その他の出願人又は発明者が続葉に記載されている。

第IV欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際条約において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

9168 弁理士 吉川俊雄 YOSHIKAWA, Toshio

〒534 日本国大阪府大阪市都島区東野田町1丁目21番14号  
ニュー若杉ビル8階

New Wakasugi Bldg.8F, 21-14, Higashinoda-cho 1-chome,  
Miyakojima - ku, Osaka - shi, Osaka 534 Japan

電話番号:

06 -  
356 - 8885

ファクシミリ番号:

06 -  
356 - 8883

加入電話番号:

☐ 代理人又は共通の代表者が選任されていないときに、通知が送付されるあて名を記載する場合はレ印を付す

第V欄 国の指定

規則 4.9(a)の規定に基づき次の国を指定する(該当する口内にレ印を付すこと、及び少なくとも1国を指定すること)。

広域特許

☒ EP ヨーロッパ特許: AT オーストリア Austria, BE ベルギー Belgium, CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, DE ドイツ Germany, DK デンマーク Denmark, ES スペイン Spain, FR フランス France, GB 英国 United Kingdom, GR ギリシャ Greece, IE アイルランド Ireland, IT イタリア Italy, LU ルクセンブルグ Luxembourg, MC モナコ Monaco, NL オランダ Netherlands, PT ポルトガル Portugal, SE スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国

☐ OA OAPI 特許: ベナン Benin, ブルキナ・ファソ Burkina Faso, カメルーン Cameroon, 中央アフリカ Central African Republic, チャード Chad, コンゴ Congo, 象牙海岸 Côte d'Ivoire, ガボン Gabon, ギニア Guinea, マリ Mali, モリタニア Mauritania, セネガル Senegal, トーゴ Togo, 及びアフリカ知的所有権条約と特許協力条約の締約国である他の国(他のOAPI保護を求める場合には点線の上に記載する)

国内特許(他の種類の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

☐ AT オーストリア Austria  
☒ AU オーストラリア Australia  
☐ BB バルバドス Barbados  
☐ BG ブルガリア Bulgaria  
☐ BR ブラジル Brazil  
☒ CA カナダ Canada  
☐ CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein  
☐ CZ チェッコ Czech Republic  
☐ DE ドイツ Germany  
☐ DK デンマーク Denmark  
☐ ES スペイン Spain  
☐ FI フィンランド Finland  
☐ GB 英国 United Kingdom  
☐ HU ハンガリー Hungary  
☒ JP 日本 Japan  
☐ KR 韓国 Republic of Korea  
☐ LK スリ・ランカ Sri Lanka  
☐ LU ルクセンブルグ Luxembourg

☐ MG マダガスカル Madagascar  
☐ MN モンゴル Mongolia  
☐ MW マラウイ Malawi  
☐ NL オランダ Netherlands  
☒ NO ノールウェー Norway  
☒ NZ ニュー・ジーランド New Zealand  
☐ PL ポーランド Poland  
☐ PT ポルトガル Portugal  
☐ RO ルーマニア Romania  
☐ RU ロシア連邦 Russian Federation  
☐ SD スーダン Sudan  
☐ SE スウェーデン Sweden  
☐ SK スロヴァキア Slovak Republic  
☐ UA ウクライナ Ukraine  
☒ US 米国 United States of America

下の欄は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定(国内特許のために)するためのものである

☐  
☐  
☐

出願人は、上記の指定に加えて、

の指定を除き、特許協力条約の規定

により認められたすべての締約国を規則 4.9(b)の規定に基づき指定する。

出願人は、これらの指定が優先日から15月が経過する前に確認されない指定はこの期間が経過するときに出願人によって取り下げられたものとするを宣言する(指定の確認は、指定を特定する通知並びに指定手数料及び確認手数料の納付から構成される。確認は、優先日から15月以内に受理官庁に提出されなければならない)。

## 第VI欄 優先権主張書

他の優先権の主張が追記欄に記載されている ☐

下記の先の出願に基づく優先権を主張する

国名 (その国において又はその国について出願がされた)	先の出願の日 (日、月、年)	先の出願の番号	先の出願がされた官庁名 (広域出願又は国際出願のみ)
(1) 日本国 Japan	17.03.92	平成4年特許願第92070号	
(2) 日本国 Japan	15.10.92	平成4年特許願第305093号	
(3)			

先の出願が、本件国際出願について受理官庁である国内官庁に対して行われたときは、出願人は、手数料の納付を条件に以下を請求する。

☒ 上記の先の出願のうち次の番号の出願書類の転記原本を作成し国際事務局へ送付することを特許庁長官に請求している。

(1), (2)

## 第VII欄 先の調査

国際調査機関による調査（国際・国際型又はその他）を既に請求しており、可能な限り当該調査の結果を国際調査の基礎とすることを請求する場合に記入する。関連する出願（若しくはその種別）又は関連する調査請求を表示することにより当該調査又は請求を特定する：

国名（又は広域官庁）

出願日（日、月、年）

番号

## 第VIII欄 頁数合算欄

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

1. 願書	4 枚
2. 明細書	111 枚
3. 請求の範囲	3 枚
4. 要約書	1 枚
5. 図面	0 枚
合計	119 枚

出願時におけるこの国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- |   |  |
|---|--|
| 1. <input checked="" type="checkbox"/> 別冊の記名押印された委任状    | 5. <input checked="" type="checkbox"/> 所定の手数料の納付             |
| 2. <input type="checkbox"/> 包括委任状の写し                    | <input checked="" type="checkbox"/> 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面  |
| 3. <input type="checkbox"/> 記名押印（署名）の説明書                | <input checked="" type="checkbox"/> 国際事務局の口座への振込みを証明する書面     |
| 4. <input type="checkbox"/> 上記第VI欄に記載された優先権書類（具体的に記載する） | 6. <input type="checkbox"/> 寄託した微生物に関する書面                    |
|   | 7. <input type="checkbox"/> タクシオチド及び/又はアミノ酸配列リスト（フレキシブルディスク） |
|   | 8. <input checked="" type="checkbox"/> その他（具体的に記載する）         |

優先権書類送付請求書

要約書とともに公表する図として 第 \_\_\_\_\_ 図 を提示する（図面がある場合）

## 第IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名を記載し、その次に押印する。願書により資格が明白に表示されていない場合はその者が押印している資格を表示する。

吉 川 俊 雄



1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

受理官庁記入欄

08.03.93

3. 国際出願として提出された書類を補充する書類又は図面であって

その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補充の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された  
国際調査機関

ISA/JP

6. ☐ 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に  
調査用写しを送付していない

2. 図面

☐ 受理された☐ 不足図面がある

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

19 MARCH 1993

(19. 03. 93)

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENTS

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU


To:

YOSHIKAWA, Toshio  
New Wakasugi Bldg. 8F  
21-14, Higashinoda-cho 1-chome  
Miyakojima-ku  
Osaka-shi  
Osaka 534  
JAPON

Date of mailing: 21 April 1993 (21.04.93)		IMPORTANT NOTIFICATION	
Applicant's or agent's file reference: PCT-F8			
International application No.: PCT/JP93/00286	International filing date: 08 March 1993 (08.03.93)	Priority date: 17 March 1992 (17.03.92)	
Applicant: FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al			

The applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to the following application(s):

<u>Priority application No.:</u>	<u>Priority date:</u>	<u>Priority country:</u>	<u>Date of receipt of priority document:</u>
4/92070	17 Mar 1992 (17.03.92)	JP	15 Apr 1993 (15.04.93)
4/305093	15 Oct 1992 (15.10.92)	JP	15 Apr 1993 (15.04.93)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland  Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorised officer:  N. Kijima  Telephone No.: (41-22) 730.91.11
---	--

# PATENT COOPERATION TREATY

WO 93/19053  
PCT/JP93/00286

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

YOSHIKAWA, Toshio  
New Wakasugi Bldg. 8F  
21-14, Higashinoda-cho 1-chome  
Miyakojima-ku  
Osaka-shi  
Osaka 534  
JAPON

Date of mailing:

30 September 1993 (30.09.93)

Applicant's or agent's file reference:

PCT-F8

IMPORTANT NOTICE

International application No.:

PCT/JP93/00286

International filing date:

08 March 1993 (08.03.93)

Priority date:

17 March 1992 (17.03.92)

Applicant:

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:

AU,CA,EP,JP,NO,NZ,US

2. In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, each designated Office will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Offices.
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 30 September 1993 (30.09.93) under No. WO 93/19053

## REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorised officer:

J. Zahra

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

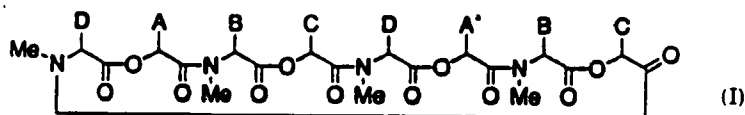


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類 5</b> <b>C07D 273/00, 413/10, 417/10</b> <b>C07D 487/04, 487/08</b> <b>A61K 31/395</b>	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b> <b>WO 93/19053</b>  <b>(43) 国際公開日</b> 1993年9月30日 (30.09.1993)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP93/00286 <b>(22) 国際出願日</b> 1993年3月8日 (08. 03. 93)  <b>(30) 優先権データ</b> 特願平4/92070 1992年3月17日 (17. 03. 92) JP 特願平4/305093 1992年10月15日 (15. 10. 92) JP  <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP) <b>(72) 発明者; および</b> <b>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</b> 西山 均 (NISHIYAMA, Hitoshi) (JP/JP) 〒572 大阪府寝屋川市葛原新町13番1-317 Osaka, (JP) 大垣 勝 (OHGAKI, Masaru) (JP/JP) 〒650 兵庫県神戸市中央区港島中町 3-1-58-506 Hyogo, (JP) 山西 了 (YAMANISHI, Ryo) (JP/JP) 〒563 大阪府池田市緑丘2丁目2番10号 Osaka, (JP) 原 俊彦 (HARA, Toshihiko) (JP/JP) 〒300-04 茨城県稲敷郡美浦村大字宮地565-19 Ibaraki, (JP) <b>(74) 代理人</b> 弁理士 吉川俊雄 (YOSHIKAWA, Toshio) 〒534 大阪府大阪市都島区東野田町1丁目21番14号 ニュー右杉ビル8階 Osaka, (JP)	<b>(81) 指定国</b> AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), NO, NZ, PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.  <b>添付公開書類</b> 国際調査報告書	

**(54) Title : DEPSIPEPTIDE DERIVATIVE, PRODUCTION THEREOF AND USE THEREOF**

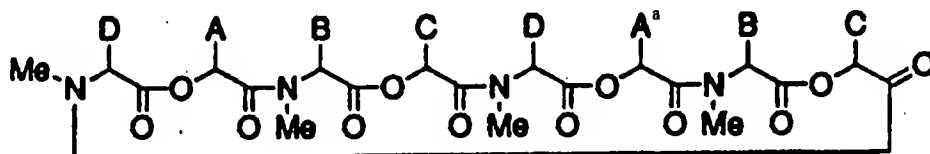
**(54) 発明の名称** デプシペプチド誘導体、その製法およびその用途



**(57) Abstract**

A compound represented by general formula (I) or a salt thereof, excellent in parasitocidal activity as an anthelmintic for animal and man, wherein A represents benzyl which is appropriately substituted or phenyl which may be appropriately substituted; A<sup>a</sup> represents benzyl or phenyl each of which may be appropriately substituted; B and D represent each lower alkyl; and C represents hydrogen or lower alkyl.

(57) 要約



(I)

(式中、Aは適当な置換基を有するベンジル基または適当な置換基を有していてもよいフェニル基、A'は適当な置換基を有していてもよいベンジル基または適当な置換基を有していてもよいフェニル基、BおよびDはそれぞれ低級アルキル基、Cは水素または低級アルキル基を意味する)で示される化合物またはその塩。

本発明の化合物またはその塩は、動物および人間の駆虫剤として優れた殺寄生虫活性を有している。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH	スイス	KZ	カザフスタン	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャド
CS	チェコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
CZ	チェッコ共和国	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	US	米国
DK	デンマーク	ML	マリ	VN	ベトナム
FI	フィンランド	MN	モンゴル		
ES	スペイン	MR	モーリタニア		

## 明 細 書

## デプシペプチド誘導体、その製法およびその用途

## 技術分野

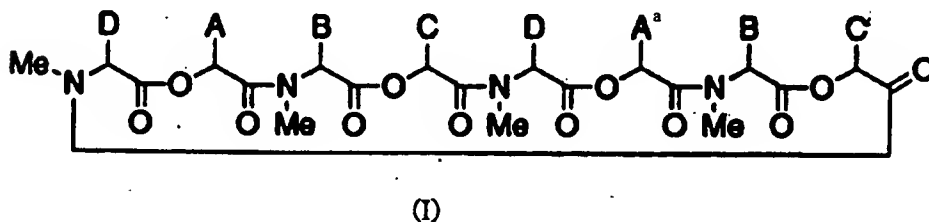
この発明は駆虫活性を有する新規デプシペプチド誘導体に関するものである。

## 背景技術

デプシペプチド誘導体の製造法として微生物を用いる方法が特開平 3 - 3 5 7 9 6 号公報に記載されている。

## 発明の開示

この発明の目的化合物であるデプシペプチド誘導体 (I) は次の一般式で表すことができる。



(式中、Aは適当な置換基を有するベンジル基または適当な置換基を有していてもよいフェニル基、A'は適当な置換基を有していてもよいベンジル基または適当な置換基を有していてもよいフェニル基、BおよびDはそれぞれ低級アルキル基、Cは水素または低級アルキル基を意味する)。

この発明によれば、目的化合物であるデプシペプチド誘導体 (I) は下記の方法で製造できる。

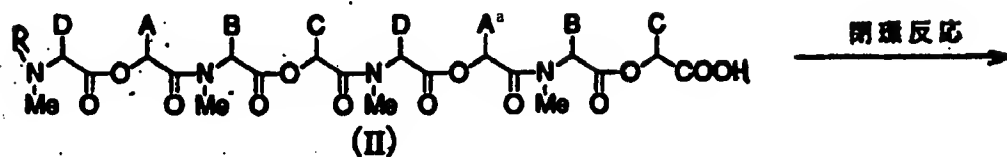
下記製造法においては以下の点を指摘しておく。

すなわち、D体、L体およびDL体のいずれの場合もこの発明の範囲内に含ま



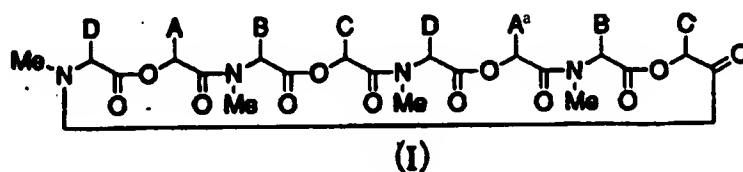
れる。しかし下記の製造法の説明においては、便宜上、特定のD体、L体の場合について説明する。

### 製造法 1



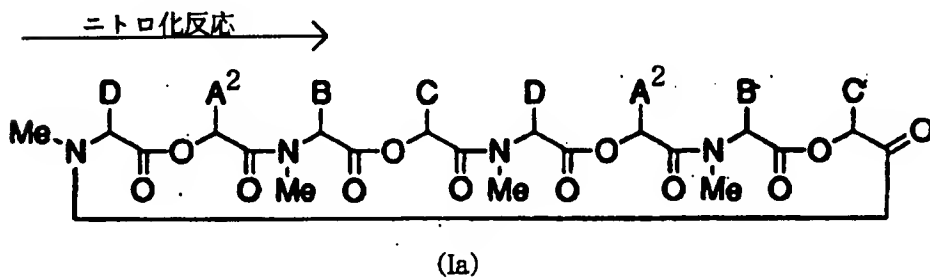
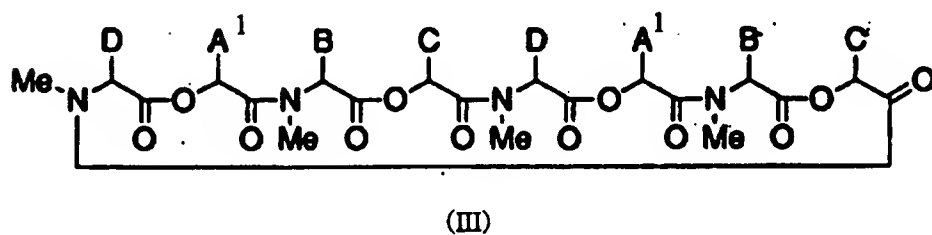
またはアミノ基もしくはカルボキシ基における

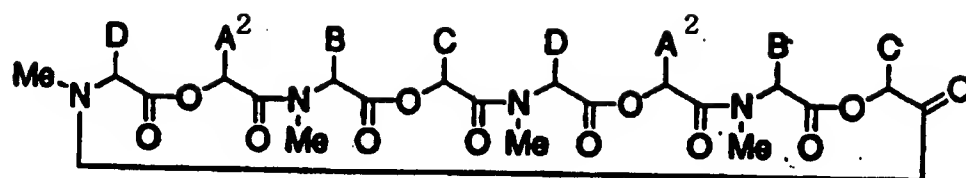
反応性誘導体またはその塩



またはその塩

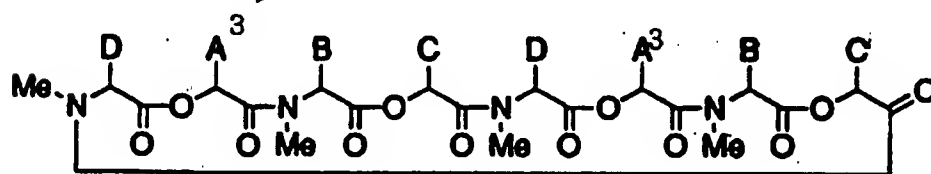
### 製造法 2



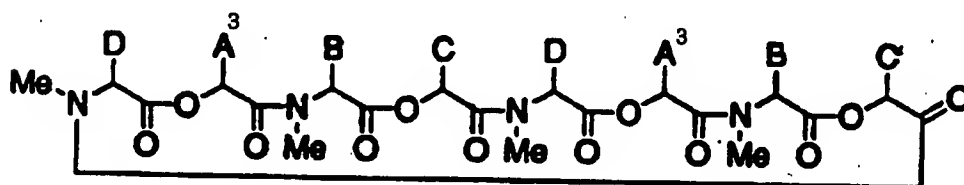
製造法 3

(Ia)

還元反応

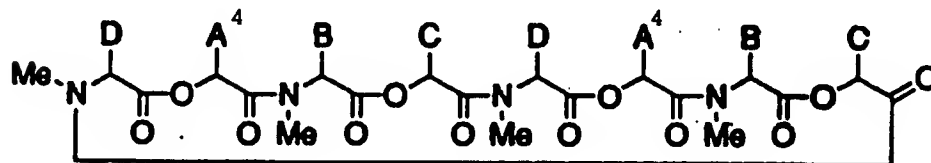


(Ib)

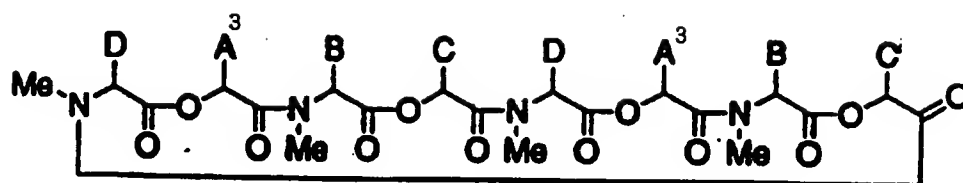
製造法 4

(Ib)

アルキル化

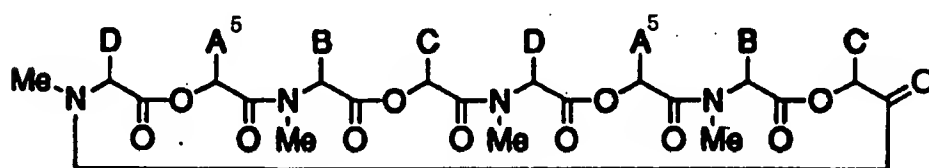


(Ic)

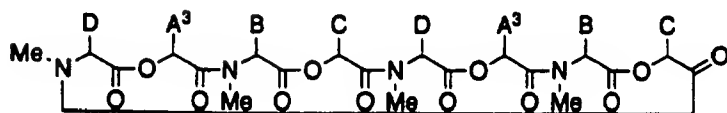
製造法 5

(Ib)

(環状)  
アルキル化



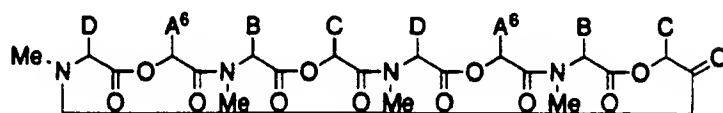
(Id)

製造法 6

(Ib)

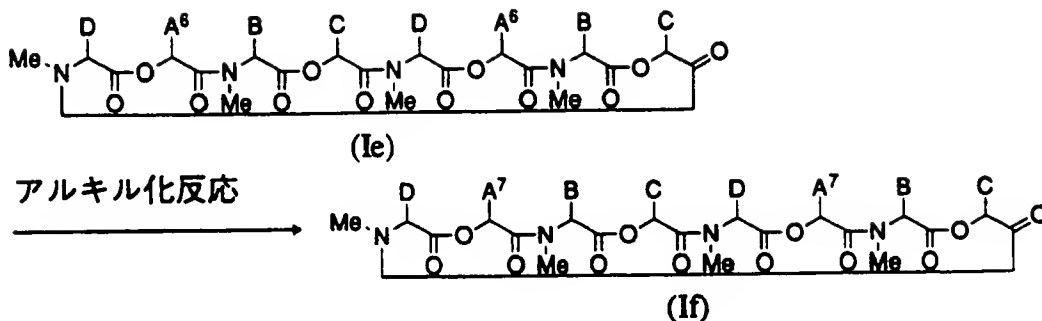
ジアゾ分解による

ヒドロキシル化反応



(Ie)

製造法 7



(式中、A、A<sup>6</sup>、B、CおよびDはそれぞれ前と同じ意味であり、Rは水素またはアミノ保護基、A<sup>1</sup>は低級アルコキシ基を有し若しくは有しないベンジル基、A<sup>2</sup>はニトロ基若しくはニトロ基と低級アルコキシ基を有するベンジル基、A<sup>3</sup>はアミノ基若しくはアミノ基と低級アルコキシ基を有するベンジル基、A<sup>4</sup>はモノ若しくはジ低級アルキルアミノベンジル基、またはモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基、A<sup>5</sup>は環状アミノ基または環状アミノ基及び低級アルコキシ基を有するベンジル基、A<sup>6</sup>は水酸基または水酸基及び低級アルコキシ基を有するベンジル基、A<sup>7</sup>は低級アルコキシ基を有するベンジル基である)。

この明細書を通じてアミノ酸、ペプチド、保護基、縮合剤等は、この技術分野においては普通に使用されるIUPAC-IUB (生化学命名法委員会) による略号によって示すことにする。

さらにまた特に指示がなければ、アミノ酸およびそれらの残基がそのような略号によって示される場合には、L型配置の化合物および残基を意味し、D型配置の化合物および残基はD-なる記載によって示される。

この発明に用いる略語を以下に示す。

p-MeOPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸 [β-(p-メトキシフェニル)乳酸]
Man	: 2-ハイドロキシフェニル酢酸 [マンデル酸]
p-Me <sub>2</sub> NPhLac	: 3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(p-ジメチルアミノフェニル)乳酸]
p-PipPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(4-ピペラジノフェニル)プロピオン酸 [β-(p-ピペラジノフェニル)乳酸]
p-PyrPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(4-ピロリジノフェニル)プロピオン酸 [β-(p-ピロリジノフェニル)乳酸]
p-NO <sub>2</sub> PhLac	: 3-(4-ニトロフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(p-ニトロフェニル)乳酸]
p-NH <sub>2</sub> PhLac	: 3-(4-アミノフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(p-アミノフェニル)乳酸]
p-Et <sub>2</sub> NPhLac	: 3-(4-ジエチルアミノフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(p-ジエチルアミノフェニル)乳酸]
p-Hex <sub>2</sub> NPhLac	: 3-(4-ジ-n-ヘキシルアミノフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(p-ジ-n-ヘキシルアミノフェニル)乳酸]
p-PylPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(1H-ピロール-1-イル-フェニル)プロピオン酸 [β-[p-(1H-ピロール-1-イル)-フェニル]乳酸]
p-OHPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(4-ハイドロキシフェニル)プロピオン酸 [β-(p-ハイドロキシフェニル)乳酸]
p-EtOPhLac	: 3-(4-エトキシフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(p-エトキシフェニル)乳酸]
p-HexOPhLac	: 3-(4-n-ヘキシロキシフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(p-n-ヘキシロキシフェニル)乳酸]
p-MEPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-[4-(2-メトキシエトキシ)フェニル]プロピオン酸 [β-[p-(2-メトキシエトキシ)フェニル]乳酸]

p-MEEPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(4-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]フェニル)プロピオン酸 [β-(p-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]フェニル)乳酸]
o-MeOPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)プロピオン酸 [β-(o-メトキシフェニル)乳酸]
m-MeOPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(3-メトキシフェニル)プロピオン酸 [β-(m-メトキシフェニル)乳酸]
3,4-DMOPhLac	: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(3,4-ジメトキシフェニル)乳酸]
2,4-DMOPhLac	: 3-(2,4-ジメトキシフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(3,4-ジメトキシフェニル)乳酸]
3,4-MODPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(3,4-メチレンジオキシフェニル)プロピオン酸 [β-(3,4-メチレンジオキシフェニル)乳酸]
3-MA-4-MOPhLac	: 3-(3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(3-ジメチルアミノ-4-メトキシフェニル)乳酸]
3,4-DMAPhLac	: 3-[(3,4-ビス(ジメチルアミノ)フェニル)-2-ハイドロキシフェニル]プロピオン酸 [β-(3,4-ビス(ジメチルアミノ)フェニル)乳酸]
o-FPhLac	: 3-(2-フルオロフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(o-フルオロフェニル)乳酸]
m-FPhLac	: 3-(3-フルオロフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(m-フルオロフェニル)乳酸]
p-FPhLac	: 3-(4-フルオロフェニル)-2-ハイドロキシプロピオン酸 [β-(p-フルオロフェニル)乳酸]
Glycol	: グリコール酸
PhLac	: 2-ハイドロキシ-3-フェニルプロピオン酸 [β-フェニル乳酸]
Lac	: 2-ハイドロキシプロピオン酸 [乳酸]
p-MorPhLac	: 2-ハイドロキシ-3-(4-モルフォリノフェニル)プロピオン酸 [β-(p-モルフォリノフェニル)乳酸]

化合物(I)の好適な塩類は、慣用の無毒性の塩すなわち各種塩基との塩ならびに酸付加塩を挙げることができる。より具体的には、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩のような無機塩基との

塩、有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等）のような有機塩基との塩、無機酸付加塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等）、有機カルボン酸付加塩または有機スルホン酸付加塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）、塩基性アミノ酸または酸性アミノ酸との塩（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）等が挙げられる。

この明細書の以上の記載および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の適切な例と説明とを以下詳細に説明する。

「低級」とは特に指示がなければ炭素原子1～6個、好ましくは1～4個の範囲を意味する。

「置換基を有するベンジル基」、「置換基を有していてもよいフェニル基」および「置換基を有していてもよいベンジル基」における好適な置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ、低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルコキシ、ハロゲン、低級アルキル、アミノ、環状アミノ、ニトロ、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、等の基が挙げられ、これら置換基は1または2以上有していてもよい。

好適な「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル等の様な炭素原子1個ないし6個を有する直鎖または分岐鎖アルキル基などが挙げられる。

好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、等の基があげられる。

好適な「低級アルコキシ低級アルコキシ」としては、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシイソプロポキシ等の基があげられる。

好適な「低級アルコキシ低級アルコキシ低級アルコキシ」としては、メトキシ

メトキシエトキシ、メトキシエトキシエトキシ、メトキシエトキシプロポキシ、エトキシメトキシイソプロポキシ等の基があげられる。

好適な「環状アミノ基」としては、ヘテロ原子として窒素原子を1個以上有する芳香環式または脂環式基であって、飽和または不飽和の、単環式または縮合多環式のいずれであってもよく、また、当該環内に更に一または二以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んでいてもよい。さらに、この環状アミノ基はスピロ環式であっても橋かけ環式であってもよい。この環状アミノ基の構成原子数は特に限定されないが、例えば単環式の場合は3～8員環であり、二環式の場合は7～11員環である。

かかる環状アミノ基の例としては、1-アゼチジニル基、ピロリジノ基、2-ピロリン-1-イル基、1-ピロリル基、ピペリジノ基、1,4-ジヒドロピリジン-1-イル基、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-1-イル基、ホモピペリジノ基などのヘテロ原子として窒素原子を1個含有する飽和または不飽和の単環式基、1-イミダゾリジニル基、1-イミダゾリル基、1-ピラゾリル基、1-トリアゾリル基、1-テトラゾリル基、1-ピペラジニル基、1-ホモピペラジニル基、1,2-ジヒドロピリダジン-1-イル基、1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル基、パーヒドロピリミジン-1-イル基、1,4-ジアザシクロヘプタン-1-イル基、などのヘテロ原子として窒素原子を2個以上含有する飽和または不飽和の単環式基、オキサゾリジン-3-イル基、2,3-ジヒドロイソオキサゾール-2-イル基、モルホリノ基などのヘテロ原子として窒素原子1～3個と酸素原子1～2個を含有する飽和または不飽和の単環式基、チアゾリジン-3-イル基、イソチアゾリン-2-イル基、チオモルホリノ基などのヘテロ原子として窒素原子1～3個と硫黄原子1～2個を含有する飽和または不飽和の単環式基、インドール-1-イル基、1,2-ジヒドロベンズイミダゾール-1-イル基、パーヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2-イル基などの縮合環式基、2-アザスピロ[4,5]デカン-2-イル基などのスピロ環式基、7-アザビシクロ[2,2,1]ヘプタン-7-イル基などの橋かけヘテロ環式基等が含まれる。

これらの、低級アルコキシ、低級アルキル、アミノ、環状アミノ基等は適当な



置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、例えば、モノまたはジ置換された低級アルキルアミノ、低級アルケニル基、アラルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ニトロ基、シアノ基、上記したような環状アミノ基、上記した低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロ低級アルキル基、アミノ基、保護されたアミノ基、アミノ低級アルキル基、保護されたアミノ低級アルキル基、シクロ低級アルキルアミノ基、などが挙げられる。

これらの置換基の数は特に限定されないが、好ましくは1～4個であり、これらの置換成分は同一であっても異なってもよい。また、2個の同一もしくは異なった置換基が環状アミノ基上の同一原子に置換していてもよい。

「モノもしくはジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、第三級ブチル基、第三級ペンチル基などの低級アルキル基が1または2個置換した基が挙げられ、その好適な例として、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ-n-プロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基などが挙げられる。

「低級アルケニル基」としては、例えばビニル基、アリル基、イソプロペニル基などが挙げられる。

「アラルキル基」としては、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基などが挙げられる。

「アリール基」としては、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

「ヒドロキシ低級アルキル基、アルコキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、保護されたアミノ低級アルキル基は、前記のような低級アルキル基の任意の炭素原子が、それぞれヒドロキシ基、アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、保護されたアミノ基、で置換されたものである。

「アミノ保護基」としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ヘキサノイル等の低級アルカノイル基、例えばクロロアセチル、プロモアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル等のモノ（もしくはジもし

くはトリ) ハロ (低級) アルカノイル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、第三級ブトキシカルボニル、第三級ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイル等のアロイル基、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等のアル (低級) アルカノイル基、例えばフェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のアリールオキシ (低級) アルカノイル基、例えばフェニルグリオキシロイル、ナフチルグリオキシロイル等のアリールグリオキシロイル基、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等の、適当な置換基を有してもよいアル (低級) アルコキシカルボニル基、等のアシル基、例えばベンジリデン、ヒドロキシベンジリデン等の置換されたまたは非置換アル (低級) アルキリデン基、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、トリチル等のモノ (またはジまたはトリ) フェニル (低級) アルキル基のようなアル (低級) アルキル基等が挙げられる。

上記アミノ保護基にはアミノ酸やペプチド化学の分野でよく使用されるアミノ基を一時的に保護する作用を持つ保護基が含まれる。

好適な「低級アルコキシで置換されたベンジル基」としては、例えば4-メトキシベンジル、2, 4-ジメトキシベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 4, 5-トリメトキシベンジル、2, 3, 4-トリメトキシベンジル、2-エトキシベンジル、4-ヘキシルオキシベンジル等の低級アルコキシ置換ベンジル基が挙げられる。

好適な「ハロゲンで置換されたベンジル基」としては、例えば2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2, 4-ジクロロベンジル、3, 4-ジクロロベンジル、2, 6-ジクロロベンジル、2-ブロモベンジル、2-ブロモ-4-クロロベンジル等のハロゲン置換ベンジル基が挙げられる。。

好適な「低級アルキルで置換されたベンジル基」としては、例えば4-メチルベンジル、4-エチルベンジル、4-プロピルベンジル、4-イソプロピルベ

ンジル、4-ブチルベンジル、4-イソブチルベンジル、4-第三級ブチルベンジル、4-ペンチルベンジル、4-ヘキシルベンジル、2,3-ジメチルベンジル、2,6-ジメチルベンジル、3,4-ジメチルベンジル、2,4,6-トリメチルベンジル、等の低級アルキル置換ベンジル基が挙げられる

そのような置換基を有するフェニル基の好適な例としては、例えば4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、2,3,4-トリメトキシフェニル、2-エトキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル等の低級アルコキシ置換フェニル基、例えば2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-ブロモ-4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル等のハロゲン化フェニル基、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル等のヒドロキシ置換フェニル基、2-(ヒドロキシメトキシ)フェニル等の低級アルコキシおよびヒドロキシ基置換フェニル基が挙げられる。

そのような置換基を有するベンジル基の好適な例としては、例えば4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、3,4,5-トリメトキシベンジル、2,3,4-トリメトキシベンジル、2-エトキシベンジル、4-ヘキシルオキシベンジル等の低級アルコキシ置換ベンジル基、例えば2-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2,4-ジクロロベンジル、3,4-ジクロロベンジル、2,6-ジクロロベンジル、2-ブロモベンジル、2-ブロモ-4-クロロベンジル等のハロゲン化ベンジル基、2-ヒドロキシベンジル、3-ヒドロキシベンジル、4-ヒドロキシベンジル等のヒドロキシ置換ベンジル基、2-(ヒドロキシメトキシ)ベンジル等の低級アルコキシおよびヒドロキシ基置換ベンジル基が挙げられる。

「置換基を有していてもよい環状アミノ基」のさらに好適な具体例を挙げると、ピロリジノ基、モルホリノ基、1-ピペラジノ、4-メチルピペラジノ、ピペリジノなどが挙げられる。

目的化合物(I)の製造法を以下詳細に説明する。

#### 製造法1

目的化合物 (I) またはその塩は、化合物 (I I) またはアミノ基もしくはカルボキシ基におけるその反応性誘導体、またはその塩を閉環反応に付することにより製造することができる。

出発化合物 (I I)、その反応性誘導体またはその塩は新規であり、後述の製造例に記載の方法またはそれと同様の方法により製造することができる。

化合物 (I I) のアミノ基の反応性誘導体としては、化合物のアミノ基とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフの塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異性体；化合物のアミノ基とビス (トリメチルシリル) アセトアミド、モノ (トリメチルシリル) アセトアミド、ビス (トリメチルシリル) 尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物のアミノ基と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成する誘導体等が挙げられる。

化合物 (I I) のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げられる。反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジド；例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物等が挙げられる。これらの反応性誘導体は、使用すべき化合物 (I I) の種類に従って上記のものから選択することができる。この反応は、通常の閉環反応に用いられる方法、例えば加熱または縮合剤の存在下で行われる。化合物 (I I) の R 基がアミノ保護基である場合は、閉環反応に先立ってアミノ保護基の脱離が行われる。

好ましい縮合剤としては、カルボジイミドまたはその塩 [例えば、N-N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル) カルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドまたはその塩酸塩、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、塩化ビス (2-オキソ-3-オキサゾジニル) ホスフィン等]；N, N'-カルボジイミダゾール、N, N'-カルボニルビス-(2-メチルイミダゾール)；ケテンイミン化合物 (例えばペンタメチレンケテン-N-シクロヘキ

シリイミン、ジフェニルケテン-N-シクロヘキシリイミン等) ; エトキシアセチレン ; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン ; エチル ポリホスフェート ; イソプロピル ポリホスフェート ; オキシ塩化リン ; 三塩化リン ; チオニルクロリド ; オキサリクロリド ; トリフェニルホスフィンと四塩化炭素もしくはシアゼンカーボキシレートとの組合わせ ; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソキサゾリウム塩 ; 2-エチル-5-(m-スルホフェニル) イソキサゾリウムヒドロキシド分子内塩 ; 1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール ; 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール ; N, N-ジメチルホルムアミドとチオニルクロリド、ホスゲン、オキシ塩化リン等との反応によって調整したいわゆるビルスマイヤー試薬等が挙げられる。

この縮合剤の存在下の反応は、反応に悪影響を与えないような通常の有機溶媒(例えばジクロロメタン、メタノール、エタノール、プロパノール、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジエチルホルムアミド、4-メチル-2-ペンタノン、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、キシレン等またはそれらの混合溶媒中)で行われる。また、反応温度は特に限定されないが、通常冷却下ないし加温下に行われる。さらに、加熱下における閉環反応は、上記のような有機溶媒中で、使用した溶媒の沸点以下に加熱して行なうことができる。

## 製造法 2

目的化合物(I a) またはその塩は、化合物(III) またはその塩をニトロ化反応に付することにより製造することができる。

出発原料化合物(III) は公知(特開平3-35796号) および新規化合物を含み、該新規化合物は後記製造例、実施例およびそれらと同様の方法により製造できる。

この反応は、化合物(III) またはその塩に例えば硝酸等のニトロ化剤を用させることにより行なわれる。

反応は通常、反応に悪影響を及ぼさないの慣用の溶媒(例えばジクロロメタン等) 中に行うこともできる。

反応温度は特に限定されないが、通常、冷却下ないし室温で反応が行われる。物質であり、例えば後述の製造例に記載した方法により製造することができる。

後述の実施例 7 記載の方法に準じて行うことができる。

### 製造法 3

目的化合物 (I b) またはその塩は、化合物 (I a) またはその塩を還元反応に付することにより製造することができる。

この反応はニトロをアミノに還元する際に用いられる常法により行うことができ、化学的還元および接触還元が挙げられる。

化学還元を用いる好適な還元剤としては、金属 (例えば錫、亜鉛、鉄等) または金属化合物 (例えば塩化クロム、酢酸クロム等) と有機酸あるいは無機酸 (例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、塩酸、臭化水素酸等) の組み合わせを挙げることができる。

接触還元を使用される好適な触媒としては、白金触媒 (例えば白金板、白金海綿、白金黒、コロイド白金、酸化白金、白金線等)、パラジウム触媒 (例えばパラジウム海綿、パラジウム黒、酸化パラジウム、パラジウム-炭素、コロイドパラジウム、パラジウム-硫酸バリウム、パラジウム-炭酸バリウム等)、ニッケル触媒 (例えば還元ニッケル、酸化ニッケル、ラネーニッケル等)、コバルト触媒 (例えば還元コバルト、ラネーコバルト等)、鉄触媒 (例えば還元鉄、ラネー鉄等)、銅触媒 (例えば還元銅、ラネー銅、ウルマン銅等) 等を挙げることができる。

還元は通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、またはそれらの混合物等の溶媒中で行われる。また、化学還元を用いる前記酸が液状の場合、これらは溶媒として使用することもできる。触媒還元を用いる好適な溶媒としては、前記溶媒、その他の慣用の溶媒、例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等あるいはそれらの混合物を挙げることができる。

還元の反応温度は特に限定されないが、通常、冷却ないし加温下に反応が行われる。

### 製造法 4

目的化合物 (I c) またはその塩は、製造法 3 により得られた化合物 (I b) またはその塩を単離し、もしくは単離せずに、アルキル化反応に付すことにより

製造することができる。この反応は、アルデヒドと還元剤との組み合わせまたはアルキルハライドと塩基との組み合わせにより行うことができる。好ましい還元剤としては金属水素錯化合物（例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウム、ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムハイドライド等）、又は水素、ギ酸もしくはギ酸アンモニウム等及びパラジウム触媒（例えばパラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒等）が挙げることができる。

好ましい塩基としては、無機塩基（例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等）または有機塩基（例えばピリジン、トリエチルアミン等）が挙げられる。

これらの反応は通常、反応に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。

アルデヒドと還元剤の組み合わせによる反応は後述の製造例 2 3 または実施例 8 記載の方法に準じて行うことができる。

またアルキルハライドと塩基の組み合わせによる反応は後述の製造例 4 1 記載の方法に準じて行うことができる。

2つのアルデヒドを有する化合物と還元剤の組み合わせによる反応は、後述の実施例 3 1 記載の方法に準じて行うことができる。

#### 製造法 5

目的化合物（I d）またはその塩は製造法 3 により得られた化合物（I b）またはその塩を単離し、もしくは単離せずに、環状アルキル化反応に付すことにより製造することができる。この反応は、分子中に 2つのアルデヒド基を有する化合物と還元剤との組み合わせ、または 2つのハロゲン基を有する化合物と塩基との組み合わせにより行うことができる。

#### 製造法 6

目的化合物（I e）またはその塩は製造法 3 により得られた化合物（I b）またはその塩を単離しまたは単離せずに、ジアゾ化反応それに引き続くジアゾ分解によるヒドロキシル化反応に付することにより製造することができる。この反応は、化合物（I b）またはその塩を無機酸または有機酸の存在下、亜硝酸ナトリウムと反応させ生成するジアゾニウム塩を水中または有機酸中で室温から加熱下に分解し、必要ならば加水分解を行うことにより、化合物（I b）またはその塩

のアミノ基を水酸基に変換することにより化合物 (I e) またはその塩を製造することができる。

好ましい無機酸としては硫酸、塩酸、ホウフッ化水素酸等、好ましい有機酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。

#### 製造法 7

目的化合物 (I f) またはその塩は製造法 6 により得られた化合物 (I e) またはその塩をアルキル化反応に附することにより製造することができる。この反応は、アルキルハライドと塩基の組み合わせにより製造することができる。

後述の実施例 15 及び 16 の方法に準じて行うことができる。

好ましい塩基としては、無機塩基 (例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等) または有機塩基 (例えばピリジン、トリエチルアミン等) が挙げられる。

本発明の化合物またはその塩は、動物および人間の駆虫剤として優れた殺寄生虫活性を有している。特に豚、羊、山羊、牛、馬、犬、猫、および鶏のような家畜、家禽およびペットに感染する次の線虫に有効である。

ヘモンクス属 (Haemonchus) 、  
トリコストロンギルス属 (Trichostrongylus) 、  
オステルターギヤ属 (Ostertagia) 、  
ネマトディルス属 (Nematodirus) 、  
クーペリア属 (Cooperia) 、  
アスカリス属 (Ascaris) 、  
ブノストムム属 (Bunostomum) 、  
エスファゴストムム属 (Oesophagostomum) 、  
チャベルチア属 (Chabertia) 、  
トリキュリス属 (Trichuris) 、  
ストロンギルス属 (Strongylus) 、  
トリコネマ属 (Trichonema) 、  
デイクチオカウルス属 (Dictyocaulus) 、  
キャピラリア属 (Capillaria) 、  
ヘテラキス属 (Heterakis) 、



トキソカラ属 (Toxocara) 、  
アスカリディア属 (Ascaridia) 、  
オキシウリス属 (Oxyuris) 、  
アンキロストーマ属 (Ancylostoma) 、  
ウンシナリア属 (Uncinaria) 、  
トキサスカリス属 (Toxascaris) 、  
パラスカリス属 (Parascaris) 及び  
ニポストロンギルス属 (Nippostrongylus)  
メタストロンギルス属 (Metastrongylus)  
ヒオストロンギルス属 (Hyoststrongylus)  
ストロンギロイデス属 (Strongyloides)  
キアソストーマ属 (Cyathostomum)

ネマトディルス属、クーペリア属及びエソファゴストムム属のある種のは腸管を攻撃し、一方ヘモンクス属及びオステルターギア属のものは胃に寄生し、ディクチオカウルス属の寄生虫は肺に見いだされるが、これらにも活性を示す。

また、フィラリア科 (Filariidae) やセタリヤ科 (Setariidae) の寄生虫は心臓及び血管、皮下及びリンパ管組織のような他の組織及び器官に見いだされ、これらにも活性を示す。

また、人間に感染する寄生虫に対しても有用であり、人間の消化管の最も普通の寄生虫は、

アンキロストーマ属 (Ancylostoma) 、  
ネカトール属 (Necator) 、  
アスカリス属 (Ascaris) 、  
ストロンギロイデス属 (Strongyloides) 、  
トリヒネラ属 (Trichinella) 、  
キャピラリア属 (Capillaria) 、  
トリキュリス属 (Trichuris) 及び  
エンテロビウス属 (Enterobius) である。

消化管の外の、血液または他の組織及び器官に見出される他の医学的に重要な寄

生虫であるフィラリア科のブツヘレリア属 (*Wuchereria*)、ブルージア属 (*Brugia*)、オンコセルカ属 (*Onchocerca*) 及びロア糸状虫属 (*Loa*) 並びに蛇状線虫科 (*Dracunculidae*) のドラクンクルス属 (*Dracunulus*) の寄生虫、腸管内寄生虫の特別な腸管外寄生状態におけるストロンギロイデス属及びトリヒネラ属にも活性を示す。

目的化合物 (I) の薬理学的有用性を示すために、その薬理学的試験を以下に説明する。

#### 試験

##### 試験例 1

###### (1) 試験化合物

実施例 1、実施例 3、実施例 4、実施例 5、実施例 10、実施例 17、実施例 23、実施例 24、実施例 25 および実施例 29 で示す化合物

###### (2) 試験

ラット寄生線虫ニポストロンギルス ブラジリエンシス (*Nippostrongylus brasiliensis*) を感染させたラットでの駆虫効果を調べた。

供試ラットは *Wistar* 系のラット (体重 120 g - 130 g, 6 週令雌) を用い、ラット 1 匹あたり約 3000 隻の感染子虫を皮下接種して感染させた。

試験化合物は 50 mg をジメチルスルホキシド 0.25 ml で溶解し、0.5 % メチルセルロース水溶液を加えて、100, 10, 5, 2.5, 1.25, 1.0, 0.63, 0.32 mg/kg の投薬量になるように液量を調整して使用した。感染後 7, 8, 9 日目に試験化合物を上記の濃度で経口投与し、同 11 日目に試験ラットを解剖し、小腸内の虫体数を測定した。

得られた測定値をもとに無投薬のラット (コントロール) の虫体数との 100 分率から、駆虫率を算出した。

その結果を表 1 に示した。

##### 試験例 2

試験例 1 において経口投与の代わりに皮下投与した以外は、試験例 1 と同様にして 駆虫率を算出した。

その結果を表2に示した。

### 試験例3

1群2匹の8週令のスナネズミにストロングロイデス ベネズエレンシス (*Strongyloides venezuelensis*) の感染子虫を1頭あたり5,000匹経皮感染させた。感染後10日目に懸濁させた試験化合物を、各々の設定投薬料で経口1回投与した。効果は、糞便中の虫卵数及び腸管内の虫体数をもとに判定した。虫卵数の測定はOリング法により、投薬前、投薬日及び投薬後1, 2, 3, 4日目の糞便1g中の虫卵数 (EPG) を求めた。虫体数は、投薬後4日目 (感染14日目) にスナネズミを解剖して測定した。その測定法は、小腸内に寄生している虫を生理食塩水へ1晩遊出させ遊出虫体数を寄生母虫数とした。

その結果を (各群の平均値) を表3に示した。

### 試験結果

表-1

試験化合物	95%以上の駆虫率を示す最小投薬量
PF1022	10 mg / kg
実施例- 1	2.5 mg / kg
実施例- 3	1.25 mg / kg
実施例- 4	2.5 mg / kg
実施例- 5	0.63 mg / kg
実施例-10	2.5 mg / kg
実施例-17	2.5 mg / kg
実施例-23	5 mg / kg
実施例-24	5 mg / kg
実施例-25	5 mg / kg
実施例-29	5 mg / kg

表-2

試験化合物	95%以上の駆虫率を示す最小投薬量
PF1022	>100 mg / kg
実施例- 1	10 mg / kg
実施例- 3	5 mg / kg
実施例- 5	1.25 mg / kg
実施例-12	50 mg / kg

表-3

試験化合物	投薬量	糞便内虫卵数(EPG/100)の推移						寄生母虫数
		-2	0*	1	2	3	4日	
無投与対照	-	574	1240	1725	2343	1533	1505	3005
PF1022	20mg/kg	332	1615	581	1563	935	1005	3088
実施例-5	5mg/kg	455	1890	701	0	0	0	0
実施例-5	2.5mg/kg	838	1665	452	0	0	0	0
実施例-5	1.25mg/kg	551	2800	536	0	0	30	8

\* ) 投薬開始日を0日とした。

本発明化合物を動物及び人における駆虫剤として使用する場合は、液体飲料として経口的に投与することができる。飲料は、普通、ベントナイトのような懸濁剤および湿潤剤またはその他の賦形剤と共に適当な非毒性の溶剤または水での溶液、懸濁液または分散液である。一般に飲料または消泡剤を含有する。飲料処方一般に活性化合物を約0.01~0.5重量%、好適には0.01~0.1重量%を含有する。乾燥した固体の単位使用形態で経口投与することが望ましい場合は、普通、所望量の活性化合物を含有するカプセル、丸薬または錠剤を使用する。これらの使用形態は、活性成分を適当な細かく粉碎された希釈剤、充填剤、崩壊剤及び／または結合剤、例えばデンプン、乳糖、タルク、ステアリン酸マグネシウム、植物性ゴムなどと均質に混和することによって製造される。

このような単位使用処方は、治療される宿主動物の種類および寄生虫の種類お

よび宿主の体重によって駆虫剤の重量および含量に関して広く変化させることができる。

動物飼料によって投与する場合は、それを飼料に均質に分散させるか、トップドレッシングとして使用されるかまたはペレットの形態として使用される。普通、望ましい抗寄生虫効果を達成するためには、最終飼料中に活性化合物を 0.0001~2 %含有している。

また、液体担体賦形剤に溶解または分散させたものは、前胃内、筋肉内、気管内または皮下に注射によって非経口的に動物に投与することができる。非経口投与のために、活性化合物に好適には落花生油、綿実油のような適当な植物油と混合する。このような処方は、一般に活性化合物を 0.05~50 重量%含有する。

また、ジメチルスルホキシドまたは炭化水素溶剤のような適当な担体と混和することによって局所的に投与し得る。この製剤はスプレーまたは直接的注加によって動物の外部表面に直接適用される。

最善の結果を得るための活性化合物の最適使用量は、治療される動物の種類および寄生虫感染の型および程度によって決まるが、一般に動物体重 1 kg 当たり約 0.01~100 mg、好適には 0.5~50.0 mg を経口投与することによって得られる。このような使用量は一度にまたは分割した使用量で 1~5 日のような比較的短期間にわたって与えられる。

次にこの発明の実施例を示す。

#### 製造例 1

Boc-Tyr(Me)-OH (5.1 g) を 4N-塩酸・ジオキサン (87.5 ml) に溶解し、氷冷下、2 時間攪拌した。ジオキサンを減圧留去した後、残渣を 6N-塩酸水溶液 (45 ml) に溶解し、0℃で、亜硝酸ナトリウム (1.9 g) を少しずつ加えた。そのまま 4 時間攪拌後、反応溶液をエーテル (100 ml × 3) で抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、塩化カルシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にベンゼン (30 ml)、ベンジルアルコール (3.4 ml) 及び p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (0.22 g) を加え、ジーンスターク装置を用いて 3 時間加熱還流を行った。室温まで冷却

後、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル、ヘキサンの混液（1：10，v/v）で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去し、（S）-2-クロロ-3-（4-メトキシフェニル）プロピオン酸ベンジルエステル（1.79g）を得た。  
NMR（CDCl<sub>3</sub>， $\delta$ ）： 3.12（dd，1H）， 3.29（dd，1H）， 3.78（s，3H）， 4.44（t，1H）， 5.07-5.25（m，2H）， 6.77-7.36（m，9H）。

### 製造例2

Boc-MeLeu-OH（1.37g）のメタノール（30ml）、水（10ml）の溶液に20%炭酸セシウム水溶液を加えpH7.0とした。溶媒を減圧留去した後、トルエン（10ml）で3回共沸した。残渣をジメチルホルムアミド（20ml）に溶解し、氷冷下、（S）-2-クロロ-3-（4-メトキシフェニル）プロピオン酸ベンジルエステル（1.7g）を加えた後、室温で24時間攪拌した。反応液を水（150ml）に注ぎ、エーテル（100ml×3）で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルとヘキサンの混液（1：8 v/v）で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去し、Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OBzl（1.59g）を得た。

NMR（CDCl<sub>3</sub>， $\delta$ ）： 0.90（d，6H）， 1.41（s）及び1.49（s）（9H）， 1.40-1.58（m，3H）， 2.62-2.67（m，3H）， 3.06-3.15（m，2H）， 3.77（s，3H）， 4.68-4.80（m）及び， 4.97-5.29（m）（4H）， 6.78（d，2H）， 7.06（d，2H）， 7.26-7.36（m，5H）。

### 製造例3

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OBzl（1.36g）のメタノール（15ml）溶液に10%パラジウム炭素（0.4g）を加え、水素ガス雰囲気中大気圧下常温で45分間水素添加を行った。触媒を慮去し溶媒を留

去し、Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OH (1.08 g) を得た。NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.89-0.95 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.44-1.79 (m, 3H), 2.66-2.82 (m, 3H), 3.01-3.20 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.40-4.75 (m, 1H), 5.15-5.38 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 7.14 (d, 2H)。

#### 製造例4

Boc-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.04 g) を4N-塩酸・ジオキサン (12.5 ml) に溶解し、氷冷下、3時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、トルエン (10 ml) で2回共沸をし、H-MeLeu-D-Lac-OBzl·HCl (1 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.94-1.00 (m, 6H), 1.59 (d, 3H), 1.78-2.13 (m, 3H), 2.62-2.75 (m, 3H), 3.78-3.85 (m, 1H), 5.09-5.29 (m, 3H), 7.25-7.43 (m, 5H), 9.80-10.00 (m, 1H), 10.30-10.55 (m, 1H)。

#### 製造例5

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OH (1 g), H-MeLeu-D-Lac-OBzl·HCl (1 g), ジクロルメタン (20 ml) 及びトリエチルアミン (1.5 ml) の混合液に氷冷下塩化ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) ホスフィン (0.98 g) を加え、そのまま13時間攪拌した。水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル-ヘキサンの混液 (1:3 v/v) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去し、Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.59 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.80-0.99 (m, 12H), 1.42-1.80 (m, 18H), 2.66-3.04 (m, 8H), 3.78

(s, 3H), 4.64–5.43 (m, 6H), 6.81 (d, 2H),  
7.12–7.39 (m, 7H).

#### 製造例6

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OBzl の代わりに  
Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-  
OBzl (0.75g) を用いた以外は製造例3と同様にして Boc-  
MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.  
67g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.82–0.94 (m, 12H), 1.  
46 (s, 9H), 1.40–1.80 (m, 9H), 2.67–3.29  
(m, 8H), 3.77 (s, 3H), 4.83–5.71 (m,  
4H), 6.80 (d, 2H), 7.15 (d, 2H).

#### 製造例7

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-  
OBzl (0.75g) を4N-塩酸・酢酸エチル (5.25ml) に溶解し、  
氷冷下3時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、トルエン (10ml) で2回共  
沸して、H-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac  
-OBzl·HCl (0.74g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.77–1.00 (m, 12H), 1.  
21–1.98 (m, 9H), 2.61–3.10 (m, 8H), 3.77  
(s, 3H), 3.62–3.82 (m, 1H), 5.04–5.55  
(m, 5H), 6.83 (d, 2H), 7.12–7.34 (m, 7H),  
9.30–9.50 (m, 1H), 10.40–10.59 (m, 1H).

#### 製造例8

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OH の代わりに Boc-  
MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.  
67g) を用い、H-MeLeu-D-Lac-OBzl·HCl の代わりに、  
H-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-  
OBzl·HCl (0.74g) を用いた以外は製造例5と同様にして、Boc



-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl  
(0.94 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-0.99 (m, 24H), 1.10-1.70 (m, 27H), 2.65-3.10 (m, 16H), 3.77 (s, 6H), 4.61-5.49 (m, 10H), 6.78-6.85 (m, 4H), 7.12-7.40 (m, 9H).

#### 製造例 9

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OBzl の代わりに Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.92 g) を用いた他は、製造例 3 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.89 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.79-0.99 (m, 24H), 1.10-1.80 (m, 27H), 2.65-3.10 (m, 16H), 3.77 (s, 6H), 4.60-5.65 (m, 8H), 6.78-6.90 (m, 4H), 7.13-7.25 (m, 4H).

#### 製造例 10

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.89 g) ペンタフルオロフェノール (0.14 g) のジクロルメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (0.22 g) を加え、そのまま 3 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル・ヘキサンの混液 (1:1, v/v) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去し、Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>

(0.8 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.80-0.99 (m, 24H), 1.10-1.80 (m, 27H), 2.65-3.18 (m, 16H), 3.77 (s, 6H), 4.60-5.55 (m, 8H), 6.78-6.90 (m, 4H), 7.10-7.22 (m, 4H).

#### 製造例 11

H-D-Man-OH (1 g), トリエチルアミン (0.92 ml) の酢酸エチル (50 ml) 溶液に氷冷下臭化フェナシル (1.31 g) を加えた。室温で48時間攪拌後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチル (50 ml  $\times$  3) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮してH-D-Man-OPac (1.7 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 5.30 (d, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.47 (d, 1H), 7.37-7.88 (m, 10H).

#### 製造例 12

Boc-MeLeu-OH (1.54 g), H-D-Man-OPac (1.7 g) の塩化メチレン (50 ml) 溶液に、氷冷下、ジメチルアミノピリジン (77 mg), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.32 g) を加えそのまま3時間攪拌した。塩化メチレンを減圧留去した後、酢酸エチル (200 ml) を加え、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル・ヘキサンの混液 (1:3, v/v) で溶出した。所望の生成物を含む溶出面分の溶媒を留去し、Boc-MeLeu-D-Man-OPac (3 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.91-0.97 (m, 6H), 1.39 (s) 及び 1.43 (s) (9H), 1.40-1.86 (m, 3H), 2.85 (s) 及び 2.88 (s) (3H), 4.80-4.88 (m) 及び 5.04-5.12 (m) (1H), 5.29 (d, 1H), 5.40 (d, 1H), 6.11 (s) 及び 6.15 (s) (1H), 7.40-7.86 (m, 10H).

製造例 13

Boc-MeLeu-D-Man-OPac (3 g) の 90% 酢酸水溶液 (30 ml) に亜鉛粉末 (3 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。亜鉛残渣を濾過した後、溶媒を減圧留去して、残渣に酢酸エチル (200 ml) を加え、10% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、塩化メチレン/エタノール/酢酸 (20:1:0.1, v/v) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を留去して、Boc-MeLeu-D-Man-OH (2.22 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.91-0.97 (m, 6H), 1.28 (s) 及び 1.44 (s) (9H), 1.40-1.80 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.80-4.98 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.39-7.50 (m, 5H).

製造例 14

(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸ベンジルエステルの代わりに (S)-2-クロロプロピオン酸トリクロロエチルエステル (4.8 g) を用いた他は製造例 2 と同様にして Boc-MeLeu-D-Lac-OTce (7.98 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.93-0.98 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.59 (d, 3H), 1.50-1.78 (m, 3H), 2.81 (s) 及び 2.84 (s) (3H), 4.64-5.05 (m, 3H), 5.19 (q, 1H).

製造例 15

Boc-MeLeu-D-Lac-OBzl の代わりに、Boc-MeLeu-D-Lac-OTce (2.7 g) を用いた以外は製造例 4 と同様にして、H-MeLeu-D-Lac-OTce·HCl (2.45 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.95-1.03 (m, 6H), 1.68 (d, 3H), 1.80-2.16 (m, 3H), 2.74-2.80 (m, 3H), 3.80-3.99 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.

9.6 (d, 1H), 5.32 (q, 1H), 9.80-10.10 (m, 1H), 10.30-10.60 (m, 1H).

#### 製造例 16

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OH の代わりに、Boc-MeLeu-D-Man-OH (2.22 g) を用い H-MeLeu-D-Lac-OBzl·HCl の代わりに、H-MeLeu-D-Lac-OTce·HCl (2.4 g) を用いた以外は、製造例 5 と同様に、Boc-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OTce (3.33 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.77-0.99 (m, 12H), 1.35 (s, 9H), 1.26-1.84 (m, 9H), 2.79-2.98 (m, 6H), 4.53-5.55 (m, 5H), 6.15-6.24 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 5H).

#### 製造例 17

Boc-MeLeu-D-Man-OPac の代わりに、Boc-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OTce (1.5 g) を用いた以外は、製造例 13 と同様に、Boc-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OH (1.46 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.79-0.99 (m, 12H), 1.37 (s, 9H), 1.20-1.83 (m, 9H), 2.79-2.96 (m, 6H), 4.53-5.40 (m, 3H), 6.14-6.26 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 5H).

#### 製造例 18

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代わりに、Boc-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OTce (1.5 g) を用いた他は製造例 7 と同様に、H-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OTce·HCl (1.3 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.78-0.98 (m, 12H), 1.30

- 2. 24 (m, 9H), 2. 78-2. 97 (m, 6H),  
3. 79-3. 99 (m, 1H), 4. 52-5. 56 (m, 4H), 6.  
27-6. 31 (m, 1H), 7. 40-7. 52 (m, 5H),  
9. 52-9. 90 (m, 1H), 10. 10-10. 42 (m, 1H).

#### 製造例 19

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OH の代わりに、Boc  
-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OH

(1. 4 g) を用い、H-MeLeu-D-Lac-OBzl · HCl の代わり  
に H-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OTce · HCl

(1. 3 g) を用いた他は、製造例 5 と同様にして、Boc-MeLeu-D-  
Man-MeLeu-D-Lac-OTce (1. 7 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0. 76-1. 18 (m, 24H), 1. 21  
-1. 98 (m, 27H), 2. 79-3. 10 (m, 12H),  
4. 52-5. 59 (m, 8H), 6. 13-6. 25 (m, 2H), 7.  
15-7. 55 (m, 10H).

#### 製造例 20

Boc-MeLeu-D-Man-OPac の代わりに、Boc-MeLeu  
-D-Man-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-

Man-MeLeu-D-Lac-OTce を用いた他は、製造例 13 と同様  
にして、Boc-MeLeu-D-

Man-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-  
Lac-OH (1. 07 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0. 70-1. 10 (m, 24H), 1.  
35 (s, 9H), 1. 25-1. 98 (m, 18H), 2. 78-  
3. 09 (m, 12H), 4. 20-5. 59 (m, 6H), 6. 10-  
6. 37 (m, 2H), 7. 26-7. 59 (m, 10H).

#### 製造例 21

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-  
MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH の代わ

りに、Boc-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OHを用いた以外は、製造例10と同様にして、Boc-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OC<sub>6</sub>F<sub>5</sub> (0.96 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.72-1.00 (m, 24H), 1.10-1.95 (m, 27H), 2.77-3.09 (m, 12H), 4.40-5.68 (m, 6H), 6.12-6.24 (m, 2H), 7.22-7.58 (m, 10H).

#### 製造例22

(R)-2-アセトキシ-3-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (5.62 g) のエタノール (50 ml) 溶液に濃塩酸 (2.5 ml) 及び10%-パラジウム炭素 (0.6 g) を加え、水素ガス雰囲気中大気圧下室温で3時間水素添加を行った。触媒を濾去し溶媒を減圧留去した。得られた残渣に0.05N塩酸 (200 ml) を加えエーテル (100 ml × 2) で洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム溶液をpH10まで加えエーテル (100 ml × 4) で抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にベンゼン (40 ml)、ベンジルアルコール (21 ml) 及びp-トルエンスルホン酸1水和物 (4.76 g) を加え4時間加熱還流を行った。室温まで冷却後溶媒を減圧留去した。残渣に水 (200 ml) を加えエーテル (100 ml × 2) で洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム溶液をpH10まで加えエーテル (100 ml × 4) で抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し(R)-3-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (2.84 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 2.85 (dd, 1H), 2.6-3.6 (m, 3H), 3.00 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.53 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.25-7.4 (m, 5H)

IR (ニート) :  $1740\text{ cm}^{-1}$

### 製造例 23

(R) - 3 - (4 - アミノフェニル) - 2 - ハイドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (0.26 g) の酢酸 (6 ml) 溶液にパラホルムアルデヒド (0.3 g) を加え、更にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.3 g) を徐々に加えその後室温で3時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム溶液 (25 ml) 及び氷 (25 g) 中に反応液を徐々に加え酢酸エチル (50 ml  $\times$  2) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (7 : 3 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R) - 3 - (4 - ジメチルアミノフェニル) - 2 - ハイドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (0.22 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 2.64 (d, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.90 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 4.43 (dddd, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.63 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.35 (bs, 5H)

IR (ニート) :  $1733, 1612\text{ cm}^{-1}$

### 製造例 24

Boc-MeLeu-OH (1.27 g), H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl (1.47 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に氷冷下ジメチルアミノピリジン (0.15 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.01 g) を加え、そのまま15時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水 (50 ml) を加え酢酸エチル (50 ml  $\times$  3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (4 : 1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl (1.69 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 0.90 (d, 6H), 1.4-1.65 (m,

12H), 2.63 (s) 及び 2.68 (s) (3H), 2.93 (s, 6H), 3.05-3.15 (m, 2H), 4.65-4.80 (m) 及び 4.95-5.20 (m) (4H), 6.62 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.1-7.2 (m, 5H)

IR (KBr): 1747, 1730, 1693, 1675,  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 25

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl (1.67g) のメタノール (30ml) 及びテトラヒドロフラン (5ml) の溶液に 10% -パラジウム炭素 (0.3g) を加え、水素ガス雰囲気中大気圧下室温で 1.5 時間水素添加を行った。触媒を濾去した後、溶媒を減圧留去し、Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH (1.44g) を得た。

IR (KBr): 1741, 1694  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 26

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH (1.44g), HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.17g), トリエチルアミン (1.92ml) 及びジクロルメタン (15ml) の混合液に氷冷下塩化ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) フォスフィン (1.30g) を加えそのまま 15.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水 (50ml) を加え酢酸エチル (50ml×3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (7:3 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して、Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.55g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.8-1.0 (m, 12H), 1.4-1.7 (m, 18H), 2.7-3.1 (m, 8H), 2.90 (s, 6H), 5.65-6.5 (m, 6H), 6.65 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr): 1740, 1695, 1663  $\text{cm}^{-1}$



製造例 27

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに、  
Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-  
OBzl (0.77 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-  
MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OH  
(637 mg) を得た。

IR (KBr) : 1739, 1694, 1663 cm<sup>-1</sup>

製造例 28

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-  
OBzl (765 mg) を 4N-塩酸-酢酸エチル (5 ml) に溶解し、室温  
で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、トルエン (10 ml) で 2 回共沸し  
て、2HCl·H-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-  
Lac-OBzl (783 mg) を得た。

IR (KBr) : 1744, 1647 cm<sup>-1</sup>

製造例 29

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに  
Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-  
OH (0.64 g), HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに  
2HCl·H-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-  
Lac-OBzl (0.78 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして、  
Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-  
MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl  
(0.88 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 0.75-1.0 (m, 24H), 1.2-1.8  
(m, 27H), 2.65-3.1 (m, 16H), 2.91 (s, 12H),  
4.65-5.5 (m, 10H), 6.6-6.75 (m, 4H), 7.0-  
7.15 (m, 4H), 7.3-7.7 (m, 5H)

IR (KBr) : 1740, 1694, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS 1243 [M+H]<sup>+</sup>

製造例 30

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに  
Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-  
MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl  
(0.87 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-  
MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OH  
(0.81 g) を得た。

IR (KBr) : 1735, 1695, 1662 cm<sup>-1</sup>

製造例 31

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-  
-OBzl の代りに、Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-  
MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-  
MeLeu-D-Lac-OH (0.81 g) を用いた以外は製造例 28 と同様  
にして、3HCl·H-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-  
-D-Lac-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-  
Lac-OH (0.826 g) を得た。

IR (KBr) : 1743, 1646 cm<sup>-1</sup>

製造例 32

(R)-3-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジ  
ルエステル (0.27 g)、ビス(2-クロロエチル)エーテル (0.  
12 ml)、炭酸カリウム (0.28 g) 及び沃化ナトリウム (0.075 g)  
のジメチルホルムアミド (1 ml) 懸濁溶液を 70-90℃ で 7 時間加熱した。  
室温まで冷却後、水 (50 ml) を加えエーテル (25 ml × 3) で抽出した。  
エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留  
去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキ  
サン、酢酸エチル、エタノール (60:35:5 V/V) の混液で溶出した。所  
望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-2-ヒドロキシ-3-  
-(4-モルフォリノフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル (0.14 g)

を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 2.66 (d, 1H), 2.91 (dd, 1H),  
3.05 (dd, 1H), 3.0-3.15 (m, 4H), 3.8-3.95  
(m, 4H), 4.45 (ddd, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.79  
(d, 2H), 7.05 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (ニート) : 1734 cm<sup>-1</sup>

EI-MS 341 [M]<sup>+</sup>

### 製造例 33

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに H-D-p-MorPhLac-OBzl (0.90 g) を用いた以外は製造例 24 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.36 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.9 (d, 6H), 1.4-1.65 (m,  
12H), 2.63 (s) 及び 2.66 (s) (3H), 3.05-3.2  
(m, 6H), 3.85-3.95 (m, 4H), 4.7-4.8 (m) 及び  
4.95-5.25 (m) (4H), 6.80 (d, 2H), 7.07 (d,  
2H), 7.1-7.2 (m, 5H)

IR (KBr) : 1740, 1695 cm<sup>-1</sup>

### 製造例 34

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-OBzl (1.35 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-OH (1.08 g) を得た。

IR (KBr) : 1742, 1695 cm<sup>-1</sup>

### 製造例 35

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-OH (1.08 g), を用いた以外は製造例 26 と同様にして

Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-

OBzl (1.49 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.85–0.95 (m, 12H), 1.4–1.7 (m, 18H), 2.78 (s), 2.81 (s) 及び 2.88 (s) (6H), 3.0–3.1 (m, 2H), 3.1–3.15 (m, 4H), 3.85–3.9 (m, 4H), 4.65–4.75 (m) 及び 4.9–5.5 (m) (6H), 6.82 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.3–7.4 (m, 5H)

IR (KBr): 1740, 1694, 1662 cm<sup>-1</sup>

### 製造例 36

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.74 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.64 g) を得た。

IR (KBr): 1741, 1694, 1664 cm<sup>-1</sup>

### 製造例 37

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに、Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.74 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして、2HCl·H-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.73 g) を得た。

IR (KBr): 1744, 1648 cm<sup>-1</sup>

### 製造例 38

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに、Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.64 g), HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに 2HCl·H-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.73 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-

MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl

(1.08 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.8-1.05 (m, 24H), 1.15-1.8 (m, 27H), 2.65-3.2 (m, 24H), 3.8-3.95 (m, 8H), 4.65-4.75 (m) 及び 4.9-5.5 (m) (10H), 6.75-6.9 (m, 4H), 7.05-7.2 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr): 1738, 1694, 1663 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS 1227 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 39

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りに、Boc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.07 g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.96 g)を得た。

IR (KBr): 1739, 1694, 1663 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 40

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.96 g)を用いた以外は製造例28と同様にして、3HCl·H-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.02 g)を得た。

IR (KBr): 1741, 1646 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 41

(R)-3-(4-アミノフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル (1.53 g)、1,4-ジブロモブタン (0.61 ml)、炭酸カ

リウム (2.07 g) 及び沃化ナトリウム (0.37 g) のジメチルホルムアミド (5 ml) 懸濁溶液を室温で71時間攪拌した。水 (50 ml) を加えエーテル (50 ml, 25 ml  $\times$  2) で抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (4 : 1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R) - 2-ハイドロキシ-3-(4-ピロリジノフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (1.35 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 1.95-2.05 (m, 4H), 2.61 (d, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.2-3.3 (m, 4H), 4.43 (ddd, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.45 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (ニート) : 1732 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 4 2

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに H-D-p-PyrPhLac-OBzl (1.34 g) を用いた以外は製造例 2 4 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-OBzl (1.79 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.92 (d, 6H), 1.4-1.65 (m, 12H), 1.95-2.1 (m, 4H), 2.47 (s) 及び 2.52 (s) (3H), 3.0-3.15 (m, 2H), 3.2-3.35 (m, 4H), 4.7-4.8 (m) 及び 5.0-5.25 (m) (4H), 6.46 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.1-7.2 (m, 5H)

IR (KBr) : 1750, 1740, 1692, 1672 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 4 3

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-OBzl (1.78 g) を用いた以外は製造例 2 5 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-

OH (1.44 g) を得た。

IR (KBr) : 1740, 1695  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 4 4

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-OH (1.44 g), を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.53 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.8-0.95 (m, 12H), 1.4-1.7 (m, 18H), 1.95-2.05 (m, 4H), 2.7-3.05 (m, 8H), 3.2-3.3 (m, 4H), 5.65-5.75 (m) 及び 5.9-6.5 (m, 6H), 6.47 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr) : 1741, 1695, 1662  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 4 5

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに、Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.76 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.65 g) を得た。

IR (KBr) : 1740, 1695, 1664  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 4 6

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに、Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.76 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして 2HCl · H-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.77 g) を得た。

IR (KBr) : 1743, 1646  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 4 7

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-

MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.65 g), HCl · H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに 2HCl · H-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.76 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして、Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.82 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 0.75-1.05 (m, 24H), 1.1-1.75 (m, 27H), 1.9-2.1 (m, 8H), 2.65-3.1 (m, 28H), 3.1-3.3 (m, 8H), 4.6-4.8 (m) 及び 4.9-5.5 (m) (10H), 6.35-6.55 (m, 4H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr): 1740, 1695, 1664 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS 1295 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 48

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.80 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.74 g) を得た。

IR (KBr): 1740, 1695, 1664 cm<sup>-1</sup>

【0079】

#### 製造例 49

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに、Boc-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.74 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして 3HCl · H-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-



Lac-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.81 g) を得た。

IR (KBr) : 1741, 1647  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 50

1, 4-ジブロモブタンの代わりに 1, 5-ジブロモペンタン (0.56 ml) を用いた以外は製造例 41 と同様にして (R)-2-ヒドロキシ-3-(4-ピペリジノフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (1.05 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.50-1.80 (m, 6H), 2.65 (d, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 3.05-3.2 (m, 4H), 4.44 (ddd, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (ニート) : 1720  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 51

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代わりに H-D-p-PipPhLac-OBzl (0.79 g) を用いた以外は製造例 24 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.71 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0.90 (d, 6H), 1.4-1.8 (m, 18H), 2.62 (s) 及び 2.66 (s) (3H), 3.0-3.15 (m, 6H), 4.65-4.75 (m) 及び 4.95-5.25 (m) (4H), 6.82 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.2-7.35 (m, 5H)

IR (KBr) : 1741, 1695  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 52

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代わりに Boc-MeLeu-D-p-PipPhLac-OBzl (1.68 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PipPhLac-OH (1.38 g) を得た。

IR (KBr) : 1740, 1694  $\text{cm}^{-1}$

## 製造例 5 3

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-p-PipPhLac-OH (1.38 g)を用いた以外は製造例 2 6と同様にしてBoc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (2.01 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.8-0.95 (m, 12H), 1.3-1.75 (m, 24H), 2.7-3.15 (m, 12H), 4.65-4.75 (m) 及び 4.9-6.4 (m, 6H), 6.84 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr) : 1740, 1695, 1664 cm<sup>-1</sup>

## 製造例 5 4

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.99 g)を用いた以外は製造例 2 5と同様にしてBoc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.84 g)を得た。

IR (KBr) : 1740, 1695, 1665 cm<sup>-1</sup>

## 製造例 5 5

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.98 g)を用いた以外は製造例 2 8と同様にして2HCl·H-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.06 g)を得た。

IR (KBr) : 1744, 1649 cm<sup>-1</sup>

## 製造例 5 6

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.84 g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りに2HCl·H-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-

OBzl (1.06 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.18 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.75-1.0 (m, 24H), 1.05-1.8 (m, 39H), 2.65-3.2 (m, 24H), 4.65-4.75 (m) 及び 4.9-5.5 (m) (10H), 6.8-6.9 (m, 4H), 7.0-7.15 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr): 1738, 1694, 1663 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS: 1323 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 57

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.17 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.11 g) を得た。

IR (KBr): 1739, 1693, 1662 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 58

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.10 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして 3HCl · H-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.24 g) を得た。

IR (KBr): 1742, 1652 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 59

窒素気流下、無水テトラヒドロフラン (1 ml)、金属マグネシウム (0.

3 g) の懸濁溶液に、4-(2-メトキシエトキシ)ブロモベンゼン (2.9 g) の無水テトラヒドロフラン溶液 (15 ml) を室温で滴下した。滴下後、溶液を 100℃ で 15 分間加熱還流を行った後、-10℃ まで冷却し臭化第一銅・ジメチルスルフィド錯体 (1.29 g) を加え、-5℃ ~ 3℃ で 30 分間攪拌した。更に、-60℃ まで冷却し、(R)-2,3-エポキシプロピオン酸ベンジルエステル (0.74 g) の無水テトラヒドロフラン溶液 (5 ml) を 30 分で滴下した後、そのまま 1.5 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水 (10 ml)、水 (50 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水 (50 ml) で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。溶媒を留去して得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル、ヘキサンの混液 (1:3 V/V) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-4-(2-メトキシエトキシ)フェニル乳酸ベンジルエステル (1.09 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.92 (dd, 1H), 3.06 (dd, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.45 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.29-7.48 (m, 5H)

#### 製造例 60

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに H-D-p-MEPhLac-OBzl (0.92 g) を用いた以外は製造例 24 と同様にし、Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.15 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.90 (d, 6H), 1.4-1.65 (m, 12H), 2.6-2.7 (m, 3H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.67-3.78 (m, 2H), 4.02-4.12 (m, 2H), 4.62-5.22 (m, 4H), 6.77-6.86 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.22-7.4 (m, 5H)

FAB-MS: 458 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 61

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-p-MEPhLac-OBzl (1.5 g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-p-MEPhLac-OH (1.29 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.82-1.03 (m, 6H), 1.38-1.8 (m, 12H), 2.7-2.9 (m, 3H), 3.03-3.3 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.65-3.78 (m, 2H), 4.05-4.17 (m, 2H), 4.4-4.51 (m) 及び4.63-4.77 (m) (1H), 5.2-5.38 (m, 1H), 6.85 (d, 2H), 7.13 (d, 2H)

#### 製造例62

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-p-MEPhLac-OH (1.29 g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.87 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-0.95 (m, 12H), 1.4-1.7 (m, 18H), 2.79-2.97 (m, 6H), 3.01-3.09 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.64-3.79 (m, 2H), 4.02-4.17 (m, 2H), 4.6-4.8 (m) 及び4.9-5.43 (m) (6H), 6.85 (d, 2H), 7.07-7.19 (m, 2H), 7.3-7.42 (m, 5H)

FAB-MS: 657 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例63

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.85 g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.67 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-0.99 (m, 12H), 1.4-1.7 (m, 18H), 2.76-2.95 (m, 6H), 3.0-3.19

(m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.74-3.8 (m, 2H), 4.04-4.18 (m, 2H), 4.65-4.9 (m) 及び 5.12-5.39 (m) (4H), 6.83 (d, 2H), 7.15 (d, 2H)

#### 製造例 64

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代わりに Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.86 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl・H-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.86 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.79-1.03 (m, 12H), 1.21-2.18 (m, 9H), 2.56-2.72 (m, 3H), 2.83-2.99 (m, 3H), 2.99-3.12 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.63-3.8 (m, 3H), 4.03-4.17 (m, 2H), 5.03-5.58 (m, 5H), 6.86 (d, 2H), 7.07-7.43 (m, 7H)

#### 製造例 65

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代わりに Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.66 g)、HCl・H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代わりに HCl・H-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.84 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.24 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.77-1.0 (m, 24H), 1.15-1.79 (m, 27H), 2.7-3.17 (m, 16H), 3.45 (s, 6H), 3.66-3.78 (m, 4H), 4.02-4.14 (m, 4H), 4.6-4.78 (m) 及び 4.9-5.5 (m) (10H), 6.78-6.95 (m, 4H), 7.03-7.18 (m, 4H), 7.3-7.42 (m, 5H)

FAB-MS : 1205 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

## 製造例 66

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.22 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.03 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.77-1.02 (m, 24H), 1.18-1.8 (m, 27H), 2.7-3.09 (m, 16H), 3.45 (s, 6H), 3.65-3.8 (m, 4H), 3.98-4.17 (m, 4H), 4.58-5.77 (m, 8H), 6.84 (d, 4H), 7.14 (d, 4H)

## 製造例 67

窒素雰囲気下、-15℃で (R)-イソプロピリデングリセロール (2 g)、及びトリエチルアミン (5.05 ml) のジクロルメタン溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.05 ml) のジクロルメタン溶液を滴下した。そのまま 30 分間攪拌した後、ジクロルメタンを加え、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルろ過した。溶媒を減圧留去し、トルエンで共沸して粗生成物のトリフラートを得た。マグネシウム (0.61 g) のテトラヒドロフラン溶液に 2-ブロモアニソール (2.82 ml) のテトラヒドロフラン溶液を滴下し、30 分間加熱還流した後、氷冷下臭化銅ジメチルスルフィド錯体 (0.99 g) を加えた。さらに上記粗トリフラートのテトラヒドロフラン溶液を滴下しそのまま 2 時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した後に得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (4:1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-4-(2-メトキシベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (2.25 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.35 (s, 3H), 1.44 (s, 3H),  
2.81 (dd, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H),  
3.81 (s, 3H), 3.88 (dd, 1H), 4.37 (dt, 1H),  
6.79–6.93 (m, 2H), 7.13–7.25 (m, 2H)

#### 製造例 68

(R)–4–(2–メトキシベンジル)–2, 2–ジメチル–1, 3–ジオキソラン (2.2 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、6N–塩酸水溶液 (20 ml) を加え室温で2時間攪拌した。エタノールを減圧留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し (R)–3–(2–メトキシフェニル) プロパン–1, 2–ジオール (1.62 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.75–2.93 (m, 2H), 3.40–4.00 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.82–6.97 (m, 2H), 7.12–7.28 (m, 2H)

#### 製造例 69

氷冷下、(R)–3–(2–メトキシフェニル) プロパン–1, 2–ジオール (1.62 g) とイミダゾール (0.92 g) のジメチルホルムアミド溶液に *t*–ブチルジメチルシリルクロリド (1.36 g) を加え、そのまま15分間攪拌した。反応液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (7:1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)–1–*t*–ブチルジメチルシロキシ–3–(2–メトキシフェニル)–2–プロパノール (2.22 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.063 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.59 (d, 1H), 2.78–2.84 (m, 2H), 3.45–3.68 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.89–3.97 (m, 1H), 6.83–6.94 (m, 2H), 7.16–7.26 (m, 2H)

#### 製造例 70



氷冷下、(R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-2-プロパノール (2.2 g) のジクロロメタン溶液にエチルジイソプロピルアミン (2.59 ml) とメトキシメチルクロリド (0.85 ml) を加え、室温で18時間攪拌した。ジクロロメタンを減圧留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (6:1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-メトキシメトキシ-3-(2-メトキシフェニル) プロパン (2.22 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 2.68 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.63 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.82-3.99 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 6.80-6.91 (m, 2H), 7.11-7.26 (m, 2H)

#### 製造例71

氷冷下、(R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-メトキシメトキシ-3-(2-メトキシフェニル) プロパン (2.2 g) のテトラヒドロフラン溶液に *n*-テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液 (1 mol/l, 6.46 ml) を加え、そのまま2時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (1:1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-2-メトキシメトキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1-プロパノール (1.51 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.85 (d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.41-3.70 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.98 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.12-7.26 (m, 2H)

#### 製造例72

(R)-2-メトキシメトキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1-プロパノール (1.5 g) のジメチルホルムアミド溶液 (17.5 ml) に、ピリジニウムジクロメート (8.73 g) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液にシリカゲルと酢酸エチルを加え、これをシリカゲルを通してろ過した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチル-ベンゼン (1:1) を加え希塩酸水、水で洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、テトラヒドロフラン (6 ml)、6 N-塩酸水 (6 ml) を加え50℃で2時間攪拌した。テトラヒドロフランを減圧留去した後、水を加え酢酸エチルで抽出し水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、ジメチルホルムアミド、炭酸カリウム (0.7 g) を加え氷冷下、臭化ベンジルを滴下した。室温で1.5時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出し硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後に得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (3:1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-2-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (1.02 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.92 (d, 1H), 3.03 (dd, 1H), 3.18 (dd, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.46-4.58 (m, 1H), 5.11 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.83-6.91 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 7H)

EI-MS: 286 [M]<sup>+</sup>

### 製造例73

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに H-D-o-MeOPhLac-OBzl (1 g) を用いた以外は製造例24と同様にして Boc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-OBzl (1.73 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.88 (d, 6H), 1.18-1.65 (m, 12H), 2.58-2.78 (m, 3H), 2.98-3.38 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.66-5.00 (m, 1H), 5.08-5.18 (m, 2H), 5.20-5.40 (m, 1H), 6.76-6.89

(m, 2H), 7.07-7.40 (m, 7H)

#### 製造例74

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-OBzl (1.7g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-OH (1.54g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-0.95 (m, 6H), 1.20-1.62 (m, 12H), 2.69-2.74 (m, 3H), 3.02 (dd, 1H), 3.31-3.43 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.51-4.72 (m, 1H), 5.25-5.43 (m, 1H), 6.80-6.92 (m, 2H), 7.11-7.26 (m, 2H)

#### 製造例75

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-OH (1.5g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (2.09g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.82-0.99 (m, 12H), 1.20-1.80 (m, 18H), 2.70-3.34 (m, 8H), 3.84 (s) 及び 3.79 (s) (3H), 4.59-5.58 (m, 6H), 6.81-6.92 (m, 2H), 7.13-7.35 (m, 7H)

#### 製造例76

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.98g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.82-1.01 (m, 12H), 1.10-1.78 (m, 18H), 2.69-3.21 (m, 8H), 3.86 (s, 3H), 4.62-5.92 (m, 4H), 6.81-6.92 (m, 2H), 7.12-7.26 (m, 2H)

## 製造例 77

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代わりに Boc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl·H-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.94 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.68-1.01 (m, 12H), 1.10-1.98 (m, 9H), 2.56-3.40 (m, 8H), 3.67-3.82 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.95-5.72 (m, 5H), 6.81-6.93 (m, 2H), 7.15-7.36 (m, 7H)

## 製造例 78

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代わりに Boc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.98 g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代わりに HCl·H-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.94 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.26 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.79-1.00 (m, 24H), 1.19-1.82 (m, 27H), 2.72-3.19 (m, 16H), 3.79-3.92 (m, 6H), 4.61-5.62 (m, 10H), 6.77-6.93 (m, 4H), 7.17-7.38 (m, 9H)

## 製造例 79

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代わりに Boc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.25 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.24 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.78–1.00 (m, 24H), 1.15–1.82 (m, 27H), 2.62–3.22 (m, 16H), 3.85 (s, 6H), 4.42–5.90 (m, 8H), 6.80–6.92 (m, 4H), 7.15–7.26 (m, 4H)

#### 製造例 80

2-ブロモアニソールの代りに3-ブロモアニソール (2.82 ml) を用いた以外は製造例 67 と同様にして (R)-4-(3-メトキシベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (2.25 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.36 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.73 (dd, 1H), 3.00 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (dd, 1H), 4.32 (dt, 1H), 6.76–6.82 (m, 3H), 7.17–7.23 (m, 1H)

#### 製造例 81

(R)-4-(2-メトキシベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソランの代りに (R)-4-(3-メトキシベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン (1.3 g) を用いた以外は製造例 68 と同様にして (R)-3-(3-メトキシフェニル)プロパン-1,2-ジオール (1 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.93 (t, 1H), 2.06 (d, 1H), 2.67–2.82 (m, 2H), 3.47–3.79 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90–4.02 (m, 1H), 6.77–6.84 (m, 3H), 7.20–7.28 (m, 1H)

#### 製造例 82

(R)-3-(2-メトキシフェニル)プロパン-1,2-ジオールの代りに (R)-3-(3-メトキシフェニル)プロパン-1,2-ジオール (0.99 g) を用いた以外は製造例 69 と同様にして (R)-1-tert-ブチルジメチルシロキサン-3-(3-メトキシフェニル)-2-プロパノール (1.4 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.065 (s, 6H), 0.91 (s,

9 H), 2.40 (d, 1 H), 2.75 (d, 2 H), 3.45 (dd, 1 H), 3.61 (dd, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.85-4.00 (m, 1 H), 6.75-6.83 (m, 3 H), 7.17-7.26 (m, 1 H)

#### 製造例 8 3

(R)-1-t-ブチルジメチルシロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-2-プロパノールの代りに (R)-1-t-ブチルジメチルシロキシ-3-(3-メトキシフェニル)-2-プロパノール (1.4 g) を用いた以外は製造例 70 と同様にして (R)-1-t-ブチルジメチルシロキシ-2-メトキシメトキシ-3-(3-メトキシフェニル) プロパン (1.5 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.07 (s, 6 H), 0.91 (s, 9 H), 2.71 (dd, 1 H), 2.89 (dd, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.53-3.68 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79-3.90 (m, 1 H), 4.51 (d, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 6.72-6.85 (m, 3 H), 7.11-7.20 (m, 1 H)

#### 製造例 8 4

(R)-1-t-ブチルジメチルシロキシ-2-メトキシメトキシ-3-(2-メトキシフェニル) プロパンの代りに (R)-1-t-ブチルジメチルシロキシ-2-メトキシメトキシ-3-(3-メトキシフェニル) プロパン (1.5 g) を用いた以外は製造例 71 と同様にして (R)-2-メトキシメトキシ-3-(3-メトキシフェニル)-1-プロパノール (0.93 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.69-2.92 (m, 2 H), 3.35 (s, 3 H), 3.45-3.68 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.70-3.86 (m, 1 H), 4.57 (d, 1 H), 4.68 (d, 1 H), 6.73-6.83 (m, 3 H), 7.16-7.26 (m, 1 H)

#### 製造例 8 5

(R)-2-メトキシメトキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1-プロパノールの代りに (R)-2-メトキシメトキシ-3-(3-メトキシフェニル)-1-プロパノール (0.93 g) を用いた以外は製造例 72 と同様にして

(R) - 2 - ハイドロキシ - 3 - (3 - メトキシフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (0.61 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.72 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.41 - 4.55 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.71 - 6.80 (m, 3H), 7.13 - 7.39 (m, 6H)

#### 製造例 86

H - D - p - Me<sub>2</sub>NPhLac - OBzl の代りに H - D - m - MeOPhLac - OBzl (0.6 g) を用いた以外は製造例 24 と同様にして Boc - MeLeu - D - m - MeOPhLac - OBzl (1.06 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.89 (d, 6H), 1.26 - 1.57 (m, 12H), 2.62 - 2.75 (m, 3H), 3.02 - 3.22 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.62 - 5.30 (m, 4H), 6.73 - 6.79 (m, 3H), 7.14 - 7.34 (m, 6H)

#### 製造例 87

Boc - MeLeu - D - p - Me<sub>2</sub>NPhLac - OBzl の代りに Boc - MeLeu - D - m - MeOPhLac - OBzl (1 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc - MeLeu - D - m - MeOPhLac - OH (0.93 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.82 - 0.98 (m, 6H), 1.30 - 1.80 (m, 12H), 2.64 - 2.80 (m, 3H), 3.03 - 3.32 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.42 - 5.40 (m, 2H), 6.76 - 6.84 (m, 3H), 7.16 - 7.26 (m, 1H)

#### 製造例 88

Boc - MeLeu - D - p - Me<sub>2</sub>NPhLac - OH の代りに Boc - MeLeu - D - m - MeOPhLac - OH (0.93 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc - MeLeu - D - m - MeOPhLac - MeLeu - D - Lac - OBzl (1.28 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.82-0.99 (m, 12H), 1.20-1.75 (m, 18H), 2.75-2.92 (m, 6H), 3.00-3.20 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.62-5.50 (m, 6H), 6.76-6.84 (m, 3H), 7.17-7.39 (m, 6H)

#### 製造例 89

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.64 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.6 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.80-0.98 (m, 12H), 1.10-1.75 (m, 18H), 2.73-3.22 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 4.60-5.85 (m, 4H), 6.75-6.85 (m, 3H), 7.18-7.25 (m, 1H)

#### 製造例 90

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.61 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl·H-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.6 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.62-1.00 (m, 12H), 1.10-1.98 (m, 9H), 2.56-3.10 (m, 8H), 3.70-3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.02-5.59 (m, 5H), 6.75-6.90 (m, 3H), 7.15-7.40 (m, 6H)

#### 製造例 91

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.6 g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに HCl·H-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.6 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-



m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.82 g) を得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.70-1.02 (m, 24H), 1.20-1.79 (m, 27H), 2.70-3.19 (m, 16H), 3.78 (s, 6H), 5.01-5.60 (m, 10H), 6.70-6.92 (m, 6H), 7.18-7.34 (m, 7H)

#### 製造例 9 2

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.82 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.79 g) を得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.75-1.00 (m, 24H), 1.10-1.80 (m, 27H), 2.60-3.19 (m, 16H), 3.78 (s, 6H), 4.58-5.78 (m, 8H), 6.71-6.90 (m, 6H), 7.12-7.35 (m, 2H)

#### 製造例 9 3

4-(2-メトキシエトキシ)プロモベンゼンの代りに 1-ブromo-3,4-ジメトキシベンゼン (1.83 g) を用いた以外は製造例 59 と同様にして (R)-2-ハイドロキシー-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル (0.23 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.71 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.42-4.55 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.65-6.76 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 5H)

#### 製造例 9 4

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに H-D-3,4-DMOPhLac-OBzl (0.23 g) を用いた以外は製造例 24 と同様に

してBoc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-OBzl (0.34 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.89 (d, 6H), 1.39-1.62 (m, 12H), 2.62-2.73 (m, 3H), 3.01-3.19 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.62-5.32 (m, 4H), 6.65-6.80 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 5H)

#### 製造例95

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-OBzl (0.34 g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-OH (0.3 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.85-0.96 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.22-1.69 (m, 3H), 2.73-2.82 (m, 3H), 2.95-3.22 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.38-4.70 (m, 1H), 5.21-5.39 (m, 1H), 6.72-6.83 (m, 3H)

#### 製造例96

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-OH (0.3 g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.41 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.82-0.98 (m, 12H), 1.35-1.69 (m, 18H), 2.77-3.15 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.62-5.48 (m, 6H), 6.72-6.80 (m, 3H), 7.26-7.39 (m, 5H)

#### 製造例97

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-

OBzl (0.2 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.2 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.79-1.00 (m, 12H), 1.24-1.80 (m, 18H), 2.74-3.16 (m, 8H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.59-5.78 (m, 4H), 6.77 (s, 3H)

#### 製造例 98

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.2 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl·H-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.18 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.78-0.98 (m, 12H), 1.20-2.00 (m, 9H), 2.62-3.15 (m, 8H), 3.69-3.82 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.02-5.60 (m, 5H), 6.74-6.82 (m, 3H), 7.22-7.38 (m, 5H)

#### 製造例 99

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.2 g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに HCl·H-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.18 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.27 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.70-1.00 (m, 24H), 1.20-1.79 (m, 27H), 2.72-3.18 (m, 16H), 3.84 (s,

6H), 3.86 (s, 6H), 4.62-5.48 (m, 10H), 6.72-6.83 (m, 6H), 7.21-7.40 (m, 5H)

#### 製造例100

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-3,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.26g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-3,4-DMCPHlAc-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.26g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.76-1.02 (m, 24H), 1.32-1.75 (m, 27H), 2.72-3.20 (m, 16H), 3.85 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 4.60-5.70 (m, 8H), 6.72-6.80 (m, 6H)

#### 製造例101

4-(2-メトキシエトキシ)プロモベンゼンの代りに1-ブロモ-2,4-ジメトキシベンゼン (2.93g)を用いた以外は製造例59と同様にして(R)-2-ハイドロキシ-3-(2,4-ジメトキシフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル (1.28g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.87 (d, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.10 (dd, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.43-4.53 (m, 1H), 5.12 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.36-6.43 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 7.21-7.40 (m, 5H)

#### 製造例102

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにH-D-2,4-DMOPhLac-OBzl (1.27g)を用いた以外は製造例24と同様にしてBoc-MeLeu-D-2,4-DMOPhLac-OBzl (2.16g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.89 (d, 6H), 1.36–1.60 (m, 12H), 2.61–2.70 (m, 3H), 2.92–3.29 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.60–5.35 (m, 4H), 6.31–6.40 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.19–7.40 (m, 5H)

#### 製造例103

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-OBzl (2.15 g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-OH (1.61 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.82–0.93 (m, 6H), 1.38–1.62 (m, 12H), 2.73 (brs, 3H), 2.91–3.39 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 4.58–4.70 (m, 1H), 5.20–5.39 (m, 1H), 6.37–6.44 (m, 2H), 7.03 (d, 1H)

#### 製造例104

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-OH (1.6 g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (2.2 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.80–1.05 (m, 12H), 1.32–1.65 (m, 18H), 2.75–3.15 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.60–5.60 (m, 6H), 6.30–6.46 (m, 2H), 7.00–7.09 (m, 1H), 7.25–7.40 (m, 5H)

#### 製造例105

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.1 g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-

MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH  
(1 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-1.00 (m, 12H), 1.15-1.78 (m, 18H), 2.70-3.12 (m, 8H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.60-5.87 (m, 4H), 6.30-6.42 (m, 2H), 7.04 (d, 1H)

#### 製造例106

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1 g)を用いた以外は製造例28と同様にしてHCl・H-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.98 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.69-1.02 (m, 12H), 1.20-2.00 (m, 9H), 2.58-3.20 (m, 8H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.00-5.71 (m, 5H), 6.37-6.46 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.20-7.42 (m, 5H)

#### 製造例107

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1 g)、HCl・H-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにHCl・H-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.98 g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.48 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.82-1.00 (m, 24H), 1.15-1.80 (m, 27H), 2.75-3.21 (m, 16H), 3.72-3.84 (m, 12H), 4.60-5.60 (m, 10H), 6.31-6.49

(m, 4H), 7.00-7.17 (m, 2H), 7.21-7.40 (m, 5H)

#### 製造例108

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.45g) を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-2, 4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.49g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-1.02 (m, 24H), 1.20-1.90 (m, 27H), 2.71-3.22 (m, 16H), 3.81 (s) 及び 3.78 (s) (12H), 4.60-5.80 (m, 8H), 6.33-6.46 (m, 4H), 7.01-7.15 (m, 2H)

#### 製造例109

2-ブロモアニソールの代りに1-ブロモ-3, 4-メチレンジオキシベンゼン (2.05ml) を用いた以外は製造例67と同様にして(R)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン (1.64g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.35 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.69 (dd, 1H), 2.91 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.27 (dt, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.58-6.78 (m, 3H)

#### 製造例110

(R)-2, 2-ジメチル-5-(2-メトキシベンジル)-1, 3-ジオキサランの代りに(R)-2, 2-ジメチル-5-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)-1, 3-ジオキサラン (1.63g) を用いた以外は製造例68と同様にして(R)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロパン-1, 2-ジオール (1.37g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.63 (dd, 1H), 2.72 (dd, 1H), 3.48 (dd, 1H), 3.67 (dd, 1H), 3.80-3.96 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.58-6.78 (m, 3H)

#### 製造例111

(R)-3-(2-メトキシフェニル)プロパン-1, 2-ジオールの代りに (R)-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-1, 2-プロパンジオール (1.25 g) を用いた以外は製造例69と同様にして (R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロパノール (1.77 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.07 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 2.69 (d, 2H), 3.46 (dd, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.79-3.85 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.63-6.77 (m, 3H)

#### 製造例112

(R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-2-プロパノールの代りに (R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-プロパノール (1.77 g) を用いた以外は製造例70と同様にして (R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-2-メトキシメトキシ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)プロパン (1.79 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 2.65 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.71-3.83 (m, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.64-6.75 (m, 3H)

#### 製造例113

(R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-2-メトキシメトキシプロパンの代りに (R)-1-*t*-ブチルジメチルシロキシ-3-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-2-メトキシメトキシプロパ



ン (1.77 g) を用いた以外は製造例 71 と同様にして (R) - 2 - メトキシ  
メトキシ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 1 - プロパノール  
(1.17 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.69 (dd, 1H), 2.79 (dd,  
1H), 3.37 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H), 3.63 (dd,  
1H), 3.71 - 3.82 (m, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.68  
(d, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.62 - 6.78 (m, 3H)

#### 製造例 114

(R) - 2 - メトキシメトキシ - 3 - (2 - メトキシフェニル) - 1 - プロパ  
ノールの代りに (R) - 2 - メトキシメトキシ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキ  
シフェニル) - 1 - プロパノール (0.92 g) を用いた以外は製造例 72 と同  
様にして (R) - 2 - ハイドロキシ - 3 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニ  
ル) プロピオン酸ベンジルエステル (0.33 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 2.72 (d, 1H), 2.88 (dd,  
1H), 3.04 (dd, 1H), 4.38 - 4.55 (m, 1H), 5.19  
(s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.53 - 6.70 (m, 3H), 7.  
25 - 7.40 (m, 5H)

#### 製造例 115

H - D - p - Me<sub>2</sub>NPhLac - OBzl の代りに H - D - 3, 4 -  
MODPhLac - OBzl (0.5 g) を用いた以外は製造例 24 と同様にし  
て Boc - MeLeu - D - 3, 4 - MODPhLac - OBzl (0.  
74 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.91 (d, 6H), 1.38 - 1.70  
(m, 12H), 2.62 - 2.83 (m, 3H), 2.98 - 3.20 (m,  
2H), 4.55 - 5.26 (m, 4H), 5.92 (s, 2H), 6.52 -  
6.75 (m, 3H), 7.21 - 7.40 (m, 5H)

#### 製造例 116

Boc - MeLeu - D - p - Me<sub>2</sub>NPhLac - OBzl の代りに Boc  
- MeLeu - D - 3, 4 - MODPhLac - OBzl (0.73 g) を用い

た以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-OH (0.63 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-1.00 (m, 6H), 1.20-1.80 (m, 12H), 2.63-2.93 (m, 3H), 2.95-3.25 (m, 2H), 4.43-4.90 (m, 1H), 5.09-5.36 (m, 1H), 5.93 (s, 2H), 6.60-6.82 (m, 3H)

#### 製造例 117

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-OH (0.63 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.85 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-1.00 (m, 12H), 1.20-1.82 (m, 18H), 2.69-3.06 (m, 8H), 4.60-5.60 (m, 6H), 5.88-5.97 (m, 2H), 6.68-6.80 (m, 3H), 7.26-7.40 (m, 5H)

#### 製造例 118

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.42 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.39 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-1.00 (m, 12H), 1.20-1.80 (m, 18H), 2.65-3.20 (m, 8H), 4.60-5.80 (m, 4H), 5.93 (s, 2H), 6.62-6.78 (m, 3H)

#### 製造例 119

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.43 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl·H-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-

MeLeu-D-Lac-OBzl (0.4 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.78-1.05 (m, 12H), 1.20-2.40 (m, 9H), 2.60-3.25 (m, 8H), 3.60-3.90 (m, 1H), 5.02-5.58 (m, 5H), 5.85-5.98 (m, 2H), 6.65-6.92 (m, 3H), 7.20-7.42 (m, 5H)

#### 製造例 120

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.39 g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに HCl·H-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.4 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.59 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.75-1.05 (m, 24H), 1.15-1.90 (m, 27H), 2.62-3.15 (m, 16H), 4.60-5.60 (m, 10H), 5.85-5.96 (m, 4H), 6.60-6.80 (m, 6H), 7.26-7.40 (m, 5H)

#### 製造例 121

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.59 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3, 4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.59 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.75-1.00 (m, 24H), 1.15-1.82 (m, 27H), 2.62-3.20 (m, 16H), 4.56-5.63 (m, 8H), 5.92 (s, 4H), 6.60-6.80 (m, 6H)

## 製造例 1 2 2

3-ニトロ-L-チロシン (4.52 g) のジオキサン (40 ml) 溶液に 1N水酸化ナトリウム溶液 (40 ml) を加え、更にジ-*t*-ブチルジカルボネート (4.8 g) を加え室温で1時間攪拌した。反応溶液に水 (200 ml) を加え酢酸エチル (100 ml × 3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にヘキサン及びエーテルを加え結晶化させ、N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-ニトロ-L-チロシン (6.50 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.42 (s, 9H), 2.9-3.3 (m, 3H), 4.6-4.65 (m) 及び 5.0-5.15 (m) (1H), 7.09 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 10.4-10.6 (m, 1H)

IR (KBr) : 1713, 1683 cm<sup>-1</sup>

## 製造例 1 2 3

N-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-ニトロ-L-チロシン (6.49 g) のジメチルフォルムアミド (50 ml) 溶液に炭酸カリウム (11.05 g) を加え更に沃化メチル (3.7 ml) を加え、室温で15時間攪拌した。反応溶液に水 (500 ml) を加え酢酸エチル (100 ml × 3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にヘキサン及びエーテルを加え結晶化させN-(*t*-ブトキシカルボニル)-*O*-メチル-3-ニトロ-L-チロシン メチルエステル (6.76 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.42 (s, 9H), 3.00 (dd, 1H), 3.17 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.5-4.65 (m) 及び 5.0-5.1 (m) (1H), 7.02 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H)

IR (KBr) : 1742, 1710, 1695 cm<sup>-1</sup>

## 製造例 1 2 4

N-(*t*-ブトキシカルボニル)-*O*-メチル-3-ニトロ-L-チロシン

メチルエステル (6.74 g) のエタノール溶液に1規定水酸化ナトリウム溶液 (25 ml) を加え室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し水 (70 ml) 及び1規定塩酸溶液 (27.5 ml) を加え酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にヘキサン及びエーテルを加え結晶化させN-(t-ブトキシカルボニル)-O-メチル-3-ニトロ-L-チロシン (6.61 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.42 (s, 9H), 2.9-3.3 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.5-4.65 (m) 及び5.0-5.1 (m) (1H), 7.27 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.69 (bs, 1H)

IR (KBr) : 1727, 1652 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例125

N-(t-ブトキシカルボニル)-O-メチル-3-ニトロ-L-チロシン (6.60 g) に4規定塩酸酢酸エチル溶液を加え室温で1時間攪拌した。溶媒を留去し更にトルエンで共沸しO-メチル-3-ニトロ-L-チロシン塩酸塩 (4.95 g) を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.1-3.2 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.21 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H)

IR (KBr) : 1729 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例126

O-メチル-3-ニトロ-L-チロシン塩酸塩 (4.93 g) の6規定塩酸水の懸濁溶液に、氷冷下亜硝酸ナトリウム (1.97 g) を加え同温で1.5時間更に室温で3時間攪拌した。得られた懸濁溶液より酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸 (4.46 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.21 (dd, 1H), 3.39 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.49 (dd, 1H) 7.06 (d,

1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.77 (d, 1 H)

IR (ニート) :  $1726\text{ cm}^{-1}$

#### 製造例127

(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸(4.46 g)のエタノール溶液に、p-トルエンスルホン酸(0.38 g)を加え5時間加熱還流した。冷却後溶媒を減圧留去し得られた懸濁溶液より酢酸エチル(50 ml × 3)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン及び酢酸エチル(4:1 V/V)の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(4.51 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.26 (t, 3 H), 3.17 (dd, 1 H), 3.36 (dd, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.15 (q, 2 H), 4.41 (dd, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.74 (d, 1 H)

IR (ニート) :  $1735\text{ cm}^{-1}$

#### 製造例128

酢酸(2.3 ml)を含むメタノール溶液(50 ml)に炭酸セシウム(6.5 g)を加え室温で30分間攪拌した後、溶媒を留去して酢酸セシウムを得た。酢酸セシウムを(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(4.51 g)のジメチルホルムアミド溶液に加え4時間攪拌した。水(200 ml)を加えエーテル(100 ml × 1, 50 ml × 2)で抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン及び酢酸エチル(7:3 V/V)の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して(R)-2-アセトキシ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル(1.58 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.26 (t, 3H), 2.11 (s, 3H),  
3.05-3.25 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.20 (q,  
2H), 5.19 (dd, 1H) 7.03 (d, 1H), 7.42 (dd,  
1H), 7.74 (d, 1H)

IR (ニート) : 1742 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例129

(R)-2-アセトキシ-3-(4-メトキシ-3-ニトロフェニル)プロピオン酸エチルエステル (1.56 g) の37%ホルマリン水溶液 (4.0 ml) を含むエタノール溶液 (50 ml) に10%パラジウム炭素 (0.5 g) を加え大気圧下室温で4時間水素添加を行った。触媒を濾去し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン及び酢酸エチル (7:3 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-2-アセトキシ-3-(4-メトキシ-3-ジメチルアミノフェニル)プロピオン酸エチルエステル (1.58 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.23 (t, 3H), 2.09 (s, 3H),  
2.77 (s, 6H), 2.95-3.15 (m, 2H), 3.87 (s,  
3H), 4.18 (q, 2H), 5.15 (dd, 1H) 6.75-6.9  
(m, 3H)

IR (ニート) : 1742 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例130

(R)-2-アセトキシ-3-(4-メトキシ-3-ジメチルアミノフェニル)プロピオン酸エチルエステル (1.56 g) のベンジルアルコール (3.7 ml) 及びベンゼン (7.4 ml) 溶液にp-トルエンスルホン酸 (0.82 g) を加え6時間加熱還流した。冷却後溶媒を減圧留去し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール (60:35:5 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-2-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-3-ジメチルアミノフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル (0.93 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.68 (d, 1H), 2.74 (s, 6H),  
2.92 (dd, 1H), 5.19 (s, 2H) 6.7-6.8 (m, 3H),  
7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr) : 1738 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 131

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに H-D-3MA-4MOPhLac-OBzl (0.90 g) を用いた以外は製造例 24 と同様にして Boc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.40 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.89 (d, 6H), 1.41 (s) 及び 1.47 (s) (9H), 1.4-1.6 (m, 3H), 2.65 (s) 及び 2.68 (s) (3H), 2.7 (s, 6H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.6-4.75 (m) 及び 4.95-5.3 (m) (4H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5H)

IR (KBr) : 1741, 1695 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 132

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-OBzl (1.38 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-OH (1.16 g) を得た。

IR (KBr) : 1740, 1694 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 133

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-OH (1.16 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.80 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.8-1.1 (m, 12H), 1.35-1.7 (m, 18H), 2.65-3.1 (m, 12H), 3.0-3.1 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.60-3.8 (m) 及び 4.9-5.5



(m) (6H), 6.7–6.85 (m, 3H), 7.3–7.4 (m, 5H)  
IR (KBr) : 1740, 1694, 1664  $\text{cm}^{-1}$

## 製造例134

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.90 g) を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.85 g) を得た。

IR (KBr) : 1740, 1696, 1662  $\text{cm}^{-1}$

## 製造例135

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.90 g) を用いた以外は製造例28と同様にして2HCl·H-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.97 g) を得た。

IR (KBr) : 1744, 1648  $\text{cm}^{-1}$

## 製造例136

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.84 g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りに2HCl·H-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.96 g) を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.15 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.75–1.05 (m, 24H), 1.3–1.8 (m, 27H), 2.6–3.2 (m, 16H), 2.77 (s, 12H), 3.85 (s, 6H), 4.65–4.75 (m) 及び4.9–5.5 (m) (10H), 6.7–6.9 (m, 6H), 7.3–7.4 (m,

5 H)

IR (KBr) : 1740, 1694, 1663  $\text{cm}^{-1}$

FAB-MS : 1303  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 製造例 137

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.14 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.09 g) を得た。

IR (KBr) : 1740, 1694, 1663  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 138

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.08 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして 3HCl · H-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.19 g) を得た。

IR (KBr) : 1741, 1646  $\text{cm}^{-1}$

#### 製造例 139

D-2-ヒドロキシ-3-(4-アミノフェニル)プロピオン酸エチルエステル (4.2 g) のジクロルメタン溶液に氷冷下、トリエチルアミン (7.36 ml)、塩化アセチル (2.5 g) を加え室温で 2.5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ジクロルメタンで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (1:1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (R)-3-(4-アセトア

ミドフェニル) - 2 - アセトキシプロピオン酸エチルエステル (3.42 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.24 (t, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 3.06 - 3.20 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 5.12 - 5.20 (m, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.43 (d, 2H)

#### 製造例 140

(R) - 3 - (4 - アセトアミドフェニル) - 2 - アセトキシプロピオン酸エチルエステル (3.12 g) の無水酢酸溶液に氷冷下、発煙硝酸 (3 ml) - 無水酢酸 (7.5 ml) 溶液を滴下し、そのまま 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ中和後、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して (R) - 3 - (4 - アセトアミド - 3 - ニトロフェニル) - 2 - アセトキシプロピオン酸エチルエステル (3.98 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.25 (t, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.10 - 3.25 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 5.17 - 5.24 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.72 (d, 1H)

#### 製造例 141

(R) - 3 - (4 - アセトアミド - 3 - ニトロフェニル) - 2 - アセトキシプロピオン酸エチルエステル (3.9 g) のエタノール (120 ml) 溶液に濃塩酸 (10 ml) を加え 75 分間加熱還流した。エタノールを減圧留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して (R) - 3 - (4 - アミノ - 3 - ニトロフェニル) - 2 - ハイドロキシプロピオン酸エチルエステル (2.59 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 1.32 (t, 3H), 2.89 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 4.23 (q, 2H), 4.35 - 4.50 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.30

(d, 1H)

#### 製造例142

(R)-3-(4-アミノ-3-ニトロフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル(0.8g)のメタノール(8ml)水(5ml)溶液に鉄粉末(1g)、酢酸(0.8ml)を加え30分間加熱還流した。反応液をセライトろ過した後、メタノールを減圧留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した後、酢酸に溶解しパラホルムアルデヒド(0.56g)、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.59g)を加え室温で19時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加え中和した後に酢酸エチルで抽出し硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル(3:2V/V)の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して(R)-3-[3,4-ビス(ジメチルアミノ)フェニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル(0.3g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 1.29 (t, 3H), 2.65 (s, 6H), 2.77 (s, 6H), 2.75-3.16 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 4.35-4.50 (m, 1H), 6.70-6.83 (m, 2H), 7.21-7.26 (m, 1H)

EI-MS: 281 [M]<sup>+</sup>

#### 製造例143

(R)-3-[3,4-ビス(ジメチルアミノ)フェニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸エチルエステル(0.54g)のベンゼン溶液にベンジルアルコール(2ml)、p-トルエンスルホン酸(0.8g)を加え5時間加熱還流した。反応液を希塩酸水溶液に加え、酢酸エチルで洗浄した後、水層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和して酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル(3:1V/V)の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して(R)-3-[3,4-

ビス(ジメチルアミノ)フェニル]-2-ヒドロキシプロピオン酸ベンジルエステル(0.3g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 2.74 (s, 6H), 2.75 (s, 6H), 2.91 (dd, 1H), 3.05 (dd, 1H), 4.40-4.55 (m, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 6.60-6.80 (m, 3H), 7.25-7.40 (m, 5H)

IR (KBr) : 1734 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例144

H-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにH-D-3, 4-DMAPhLac-OBzl(0.32g)を用いた以外は製造例24と同様にしてBoc-MeLeu-D-3, 4-DMAPhLac-OBzl(0.59g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.89 (d, 6H), 1.32-1.60 (m, 12H), 2.60-2.70 (m, 3H), 2.75 (s, 12H), 3.00-3.20 (m, 2H), 4.62-5.30 (m, 4H), 6.65-6.78 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 5H)

#### 製造例145

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-3, 4-DMAPhLac-OBzl(0.59g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-3, 4-DMAPhLac-OH(0.47g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.89 (d, 6H), 1.20-1.80 (m, 12H), 2.60-2.85 (m, 15H), 3.00-3.28 (m, 2H), 4.30-4.80 (m) 及び 5.18-5.37 (m) (2H), 6.78-6.90 (m, 3H)

#### 製造例146

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-3, 4-DMAPhLac-OH(0.47g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-3, 4-DMAPhLac

-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.67 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.77-1.00 (m, 12H), 1.38-1.70 (m, 18H), 2.71-3.18 (m, 20H), 4.60-5.57 (m, 6H), 6.66-6.80 (m, 3H), 7.22-7.38 (m, 5H)

#### 製造例 147

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.34 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.30 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.78-1.08 (m, 12H), 1.20-1.75 (m, 18H), 2.62-3.23 (m, 20H), 4.60-5.82 (m, 4H), 6.72-6.84 (m, 3H)

#### 製造例 148

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.33 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして 3HCl · H-MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.30 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.76-1.12 (m, 12H), 1.25-2.20 (m, 9H), 2.60-4.20 (m, 21H), 5.05-5.60 (m, 5H), 7.20-7.62 (m, 7H), 8.30-8.50 (m, 1H), 9.42-9.70 (m, 1H), 10.92-11.20 (m, 1H)

#### 製造例 149

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.30 g)、HCl · H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに

3 HCl · H-MeLeu-D-3, 4-DMA PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.30 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-DMA PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3, 4-DMA PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.35 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.78-1.00 (m, 24H), 1.20-1.80 (m, 27H), 2.63-3.18 (m, 40H), 4.90-5.60 (m, 10H), 6.65-6.80 (m, 6H), 7.22-7.38 (m, 5H)

FAB-MS: 1330 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 150

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-3, 4-DMA PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3, 4-DMA PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.34 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-3, 4-DMA PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3, 4-DMA PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.35 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.78-1.07 (m, 24H), 1.10-1.80 (m, 27H), 2.30-3.20 (m, 40H), 4.60-5.74 (m, 8H), 6.70-6.82 (m, 6H)

#### 製造例 151

(S)-2-フルオロフェニルアラニン (3.00 g) を 6N-塩酸水 (80 ml) に溶解し、0℃で亜硝酸ナトリウム (3.01 g) を少しずつ加えた。そのまま 4 時間攪拌後、室温に戻し 19 時間攪拌し、亜硝酸ナトリウム (1.13 g) を加えさらに 2 時間攪拌した。水 (200 ml) を加え、エーテル (150 ml × 1、100 ml × 2) で抽出した。エーテル層を (飽和食塩水: 水 = 1:1 V/V) (100 ml × 2) で溶液で洗浄後、塩化カルシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にベンゼン (20 ml)、ベンジルアルコー

ル (1.32 ml) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.33 g) を加え、ジーン・スターク装置を用いて、1時間加熱還流を行った。室温まで冷却後、溶媒を留去して得られた粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル、ヘキサンの混液 (1:19 V/V) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して (S)-2-クロロ-3-(2-フルオロフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (2.24 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 3.2 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 4.57 (t, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.98-7.40 (m, 9H)

EI-MS: 292 [M]<sup>+</sup>

#### 製造例 152

(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシフェニル) プロピオン酸ベンジルエステルの代りに (S)-2-クロロ-3-(2-フルオロフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (0.90 g) を用いた以外は製造例 2 と同様にして Boc-MeLeu-D-o-FPhLac-OBzl (1.30 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.89 (d, 6H), 1.38-1.63 (m, 12H), 2.58-2.70 (m, 3H), 3.10-3.38 (m, 2H), 4.6-4.78 (m) 及び 5.1-5.38 (m) (4H), 6.97-7.42 (m, 9H)

FAB-MS: 402 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 153

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-o-FPhLac-OBzl (1.26 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-o-FPhLac-OH (1.07 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.82-1.02 (m, 6H), 1.19-1.82 (m, 12H), 2.63-2.88 (m, 3H), 3.08-3.9 (m, 2H), 4.26-4.42 (m) 及び 4.6-4.8 (m) 及び 5.23-5.44 (m) (2H), 6.99-7.4 (m, 4H)



## 製造例 154

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-OH (1.03 g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.45 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-1.05 (m, 12H), 1.18-1.83 (m, 18H), 2.7-3.2 (m, 8H), 4.6-4.8 (m) 及び 4.88-5.6 (m) (6H), 6.99-7.43 (m, 9H)

FAB-MS: 601 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

## 製造例 155

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.70 g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.57 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.79-1.03 (m, 12H), 1.08-1.85 (m, 18H), 2.59-3.38 (m, 8H), 4.6-4.98 (m) 及び 5.05-5.6 (m) 及び 5.83-6.0 (m) (4H), 6.99-7.38 (m, 4H)

## 製造例 156

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.61 g)を用いた以外は製造例28と同様にしてHCl·H-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.53 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.62-1.03 (m, 12H), 1.2-2.05 (m, 9H), 2.58-2.75 (m, 3H), 2.98-3.36 (m, 5H), 3.62-3.82 (m, 1H), 5.02-5.38 (m) 及び 5.46-5.63 (m) (5H), 6.99-7.43 (m, 9H)

## 製造例 157

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.55 g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにHCl·H-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.51 g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.97 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.78-1.04 (m, 24H), 1.10-1.82 (m, 27H), 2.7-3.23 (m, 16H), 4.6-4.8 (m) 及び 5.02-5.61 (m) (10H), 6.98-7.42 (m, 13H)

FAB-MS : 1093 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例158

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.89 g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.84 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.78-1.05 (m, 24H), 1.12-1.82 (m, 27H), 2.62-3.29 (m, 16H), 4.5-5.87 (m, 8H), 6.98-7.38 (m, 8H)

#### 製造例159

(S)-2-フルオロフェニルアラニンの代りに(S)-3-フルオロフェニルアラニン (5.20 g)を用いた以外は製造例151と同様にして(S)-2-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル (7.04 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.17 (dd, 1H), 3.36 (dd, 1H), 4.47 (t, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.82-7.04

(m, 3H), 7.18-7.5 (m, 6H)

EI-MS: 292 [M]<sup>+</sup>

#### 製造例160

(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸ベンジルエステルの代りに(S)-2-クロロ-3-(3-フルオロフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル(1.76g)を用いた以外は製造例2と同様にしてBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-OBzl(1.13g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.9 (d, 6H), 1.39-1.78 (m, 12H), 2.6-2.77 (m, 3H), 3.03-3.22 (m, 2H), 4.63-4.79 (m) 及び 4.92-5.36 (m) (4H), 6.8-7.0 (m, 3H), 7.18-7.42 (m, 6H)

FAB-MS: 402 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例161

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-OBzl(1.11g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-OH(1.00g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.82-1.00 (m, 6H), 1.2-1.8 (m, 12H), 2.76-2.85 (m, 3H), 3.02-3.25 (m, 2H), 4.38-4.5 (m) 及び 4.62-4.79 (m) 及び 5.19-5.41 (m) (2H), 6.86-7.04 (m, 3H), 7.19-7.38 (m, 1H)

#### 製造例162

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-OH(0.99g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl(1.32g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.80-1.01 (m, 12H), 1.39-1.79 (m, 18H), 2.73-3.18 (m, 8H), 5.03-5.

5.7 (m, 6H), 6.88-7.07 (m, 3H), 7.21-7.42 (m, 6H)

FAB-MS: 601 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例163

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.65g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.69g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.8-1.02 (m, 12H), 1.1-1.8 (m, 18H), 2.63-3.3 (m, 8H), 4.62-5.59 (m) 及び 5.73-5.85 (m) (4H), 6.83-7.1 (m, 3H), 7.19-7.38 (m, 1H)

#### 製造例164

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.65g)を用いた以外は製造例28と同様にしてHCl·H-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.59g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.69-1.03 (m, 12H), 1.18-2.03 (m, 9H), 2.58-2.7 (m, 3H), 2.82-3.0 (m, 3H), 3.03-3.21 (m, 2H), 3.62-3.82 (m, 1H), 5.01-5.38 (m) 及び 5.41-5.58 (m) (5H), 6.94-7.07 (m, 3H), 7.17-7.43 (m, 6H)

#### 製造例165

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.69g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにHCl·H-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.59g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D

-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.06 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.77-1.04 (m, 24H), 1.04-1.95 (m, 27H), 2.6-3.3 (m, 16H), 4.62-4.79 (m) 及び 4.88-5.58 (m) (10H), 6.82-7.14 (m, 6H), 7.19-7.42 (m, 7H)

FAB-MS: 1094 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 166

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.97 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.81 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.77-1.05 (m, 24H), 1.05-1.83 (m, 27H), 2.58-3.22 (m, 16H), 4.6-4.79 (m) 及び 4.88-5.78 (m) (8H), 6.85-7.08 (m, 6H), 7.18-7.39 (m, 2H)

#### 製造例 167

(S)-2-フルオロフェニルアラニンの代りに (S)-4-フルオロフェニルアラニン (5.00 g) を用いた以外は製造例 151 と同様にして (S)-2-クロロ-3-(4-フルオロフェニル)プロピオン酸ベンジルエステル (1.8 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 3.16 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 4.44 (t, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.88-7.42 (m, 9H)

EI-MS: 292 [M]<sup>+</sup>

#### 製造例 168

(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸ベンジルエス

テルの代りに (S) - 2-クロロ-3-(4-フルオロフェニル) プロピオン酸ベンジルエステル (2.21 g) を用いた以外は製造例 2 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-OBzl (1.55 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.9 (d, 6H), 1.3-1.62 (m, 12H), 2.58-2.67 (m, 3H), 3.0-3.12 (m, 2H), 4.6-4.79 (m) 及び 4.9-5.27 (m) (4H), 6.9-7.42 (m, 9H)

FAB-MS: 402 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 169

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-OBzl (1.45 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-OH (1.25 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.83-1.00 (m, 6H), 1.41-1.78 (m, 12H), 2.7-2.84 (m, 3H), 3.02-3.23 (m, 2H), 4.41-5.39 (m, 3H), 6.9-7.06 (m, 2H), 7.1-7.26 (m, 2H)

#### 製造例 170

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-OH (1.23 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (2.06 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.7-1.04 (m, 12H), 1.1-1.97 (m, 18H), 2.63-2.96 (m, 6H), 3.0-3.18 (m, 2H), 4.6-5.5 (m, 6H), 6.88-7.1 (m, 2H), 7.15-7.5 (m, 7H)

FAB-MS: 601 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 171

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-

MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.9 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.78 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.8-1.02 (m, 12H), 1.05-1.8 (m, 18H), 2.62-3.3 (m, 8H), 4.6-5.85 (m, 4H), 6.88-7.05 (m, 2H), 7.12-7.28 (m, 2H)

#### 製造例 172

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.89 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl·H-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.85 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.68-1.05 (m, 12H), 1.18-2.05 (m, 9H), 2.53-2.68 (m, 3H), 2.82-3.0 (m, 3H), 3.0-3.18 (m, 2H), 3.63-3.81 (m, 1H), 5.02-5.38 (m, 4H), 5.4-5.59 (m, 1H), 6.96-7.07 (m, 2H), 7.15-7.42 (m, 7H)

#### 製造例 173

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.77 g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに HCl·H-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (0.84 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.32 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.78-1.07 (m, 24H), 1.13-1.9 (m, 27H), 2.62-3.28 (m, 16H), 4.6-4.8 (m) 及び 4.9-5.57 (m) (10H), 6.86-7.07 (m,

4H), 7.07-7.42 (m, 9H)

FAB-MS: 1094 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例174

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.31g)を用いた以外は製造例25と同様にしてBoc-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.99g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.79-1.05 (m, 24H), 1.18-1.93 (m, 27H), 2.62-3.24 (m, 16H), 4.58-5.8 (m, 8H), 6.88-7.04 (m, 4H), 7.1-7.38 (m, 4H)

#### 製造例175

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OHの代りにBoc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.96g)、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りにHCl·H-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.42g)を用いた以外は製造例26と同様にしてBoc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.28g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.77-1.02 (m, 24H), 1.02-1.96 (m, 27H), 2.6-3.25 (m, 16H), 3.78 (s, 3H), 4.6-4.8 (m) 及び 4.95-5.57 (m) (10H), 6.78-6.90 (m, 2H), 7.04-7.4 (m, 12H)

FAB-MS: 1087 [M-Boc+H]<sup>+</sup>

#### 製造例176

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りにBoc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-



MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl (1.13 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.98 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.72-1.04 (m, 24H), 1.04-1.9 (m, 27H), 2.6-3.25 (m, 16H), 3.78 (s, 3H), 4.58-4.8 (m) 及び 4.82-5.56 (m) 及び 5.65-5.82 (m) (8H), 6.78-6.9 (m, 2H), 7.03-7.38 (m, 7H)

#### 製造例 177

(S)-2-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)プロピオン酸ベンジルエステルの代りにクロロ酢酸ベンジルエステル (1.85 g) を用いた以外は製造例 2 と同様にして Boc-MeLeu-Glycol-OBzl (4.0 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.93 (d, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.4-1.8 (m, 3H), 2.78 (s) 及び 2.80 (s) (3H), 4.6-5.0 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 7.35 (s, 5H)

IR (KBr) : 1740, 1695 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 178

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-Glycol-OBzl (1.50 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl·H-MeLeu-Glycol-OBzl (1.32 g) を得た。

IR (KBr) : 1753 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 179

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-OH (0.69 g) を用い、HCl·H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに HCl·H-MeLeu-Glycol-OBzl (0.59 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OBzl (0.79 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.8-1.0 (m, 12H), 1.2-1.8 (m, 6H), 1.42 (s) 及び 1.47 (s) (9H), 2.7-3.0 (m, 6H), 3.03 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 4.6-5.5 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr) : 1740, 1694, 1664 cm<sup>-1</sup>

APCI-MS : 599 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 180

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OBzl (0.39 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OH (0.32 g) を得た。

IR (KBr) : 1744, 1691, 1663 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 181

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OBzl (0.39 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl · H-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OBzl (0.38 g) を得た。

IR (KBr) : 1745, 1653 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 182

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OH (0.32 g)、HCl · H-MeLeu-D-Lac-OBzl の代りに HCl · H-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OBzl (0.37 g) を用いた以外は製造例 26 と同様にして

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OBzl  
(0.603 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.8-1.05 (m, 24H), 1.41 (s) 及び 1.47 (s) (9H), 1.2-1.9 (m, 12H), 2.65-3.1 (m, 16H), 3.78 (s, 6H), 4.60-4.85 (m) 及び 5.15-5.5 (m) (10H), 5.16 (s, 2H), 6.75-6.90 (m, 2H), 7.05-7.2 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H)

IR (KBr) : 1744, 1689, 1667 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1189 [M+H]<sup>+</sup>

#### 製造例 183

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-OBzlの代りに Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OBzl (0.58 g) を用いた以外は製造例 25 と同様にして Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OH (0.55 g) を得た。

IR (KBr) : 1742, 1664 cm<sup>-1</sup>

#### 製造例 184

Boc-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OBzlの代りに Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OH (0.55 g) を用いた以外は製造例 28 と同様にして HCl·H-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OH (0.53 g) を得た。

IR (KBr) : 1741, 1646 cm<sup>-1</sup>

#### 実施例 1

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OC<sub>6</sub>F<sub>5</sub> (0.4 g) の塩化メチレン (4 ml) 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、そのまま 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して、残渣をジオキサン (30 ml) に溶解し、90℃ に加温したピリジン (620 ml) 中に 5 時間をかけて滴下した後、そのまま 2.5 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、トルエン (30 ml) で共沸をしたのち、残渣に酢酸エチル (200 ml) を加え、10% クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチルヘキサンの混液 (1.5 : 1, v/v) で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去し、

MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.16 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.79-1.00 (m, 24H), 1.10-1.80 (m, 18H), 2.73-3.09 (m, 16H), 3.78 (s, 6H), 4.40-4.54 (m), 及び 5.00-5.67 (m) (8H), 6.82 (d, 4H), 7.15 (d, 4H).

IR (KBr) ; 1741, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS ; 1009 (M+H)<sup>+</sup>

## 実施例 2

Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OC<sub>6</sub>F<sub>5</sub> の代わりに、Boc-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-Man-MeLeu-D-Lac-OC<sub>6</sub>F<sub>5</sub> を用いた以外は実施例 1 と同様にして、

MeLeu - D - Man - MeLeu - D - Lac - MeLeu - D - Man - MeLeu - D - Lac

(0.11 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.70-1.00 (m, 24H), 1.10-1.98 (m, 18H), 2.75-3.10 (m, 12H), 4.60-5.70 (m, 6H), 6.44 (s, 2H), 7.30-7.60 (m, 10H).

IR (KBr) ; 1750, 1677 cm<sup>-1</sup>,

FAB-MS ; 921 (M+H)<sup>+</sup>

### 実施例 3

3HCl · H-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.825 g) のジクロルメタン (700 ml) の溶液に氷冷下トリエチルアミン (0.45 ml) 及び塩化ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) フォスフィン (0.27 g) を加えそのまま 14 時間攪拌し更に室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水 (50 ml) を加え酢酸エチル (50 ml × 3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール (60 : 35 : 5 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して、

MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.40 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) 0.75-1.1 (m, 24H), 1.4-1.85 (m, 18H), 2.7-3.1 (m, 28H), 4.4-5.8 (m, 8H), 6.64 (d, 4H), 7.08 (d, 4H)

IR (KBr) : 1741, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS 1035 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 4

MeLeu-D-p-Me,NPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-Me,NPhLac-MeLeu-D-Lac (0.145g)

を4N-塩酸、酢酸エチル(2ml)に溶解し溶媒を減圧留去した後、再度残渣を4N-塩酸-酢酸エチル(2ml)に溶解し溶媒を減圧留去した後トルエン(10ml)で2回共沸して、

MeLeu-D-p-Me,NPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-Me,NPhLac-MeLeu-D-Lac 2HCl

(0.157g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 0.7-1.1 (m, 24H), 1.25-1.85 (m, 18H), 2.8-3.4 (m, 16H), 3.15 (bs, 12H), 4.6-5.75 (m, 8H), 7.35-7.5 (m, 4H), 7.6-7.75 (m, 4H)

IR (KBr): 1742, 1649 cm<sup>-1</sup>

実施例 5

3HCl·H-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.404g) のジクロルメタン(162ml)の溶液に炭酸水素ナトリウム(0.27g)及び塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)フォスフィン(0.13g)を加えそのまま71時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水(50ml)を加え酢酸エチル(50ml×3)で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール(50:45:5V/V)の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して、

MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.238g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) 0.8-1.1 (m, 24H), 1.3-1.8

(m, 18 H), 2.7-3.2 (m, 24 H), 3.8-3.9 (m, 8 H), 4.4-4.55 (m) 及び 5.0-5.7 (m) (8 H), 6.82 (d, 4 H), 7.13 (d, 4 H)

IR (KBr): 1740, 1662  $\text{cm}^{-1}$

FAB-MS 1119  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 6

3 HCl · H-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OH の代りに 3 HCl · H-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.80 g) を用いた以外は実施例 5 と同様にして、

MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PyrPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.238 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) 0.75-1.1 (m, 24 H), 1.2-1.8 (m, 18 H), 1.9-2.05 (m, 8 H), 2.7-3.1 (m, 16 H), 3.15-3.3 (m, 8 H), 4.4-4.55 (m) 及び 5.0-5.7 (m) (8 H), 6.46 (d, 4 H), 7.06 (d, 4 H)

IR (KBr): 1740, 1664  $\text{cm}^{-1}$

FAB-MS 1087  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 7

MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac

(0.382 g) を  $-10^\circ\text{C}$  に冷却し発煙硝酸 (3.5 ml) を 15 分で滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム (25 ml) 中に徐々に加え酢酸エチル (25 ml  $\times$  3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、

MeLeu-D-p-NO<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-NO<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac

の粗生成物 (0.465 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ ) 0.65–1.1 (m, 24 H), 1.2–1.8 (m, 18 H), 2.7–3.3 (m, 16 H), 4.4–4.55 (m) 及び 5.0–5.7 (m) (8 H), 7.35–7.55 (m, 4 H), 8.05–8.15 (m, 4 H)

IR (KBr) 1742, 1662, 1519, 1343 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS 1039 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 8

MeLeu-D-p-NO<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-NO<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac

の粗生成物 (72 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に 37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.4 ml) 及び 10%パラジウム炭素 (0.1 g) を加え、水素ガス雰囲気中大気圧下室温で 2 時間水素添加を行った。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製しヘキサン、酢酸エチル及びエタノール (75:20:5 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分のを減圧留去して

MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-Me<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac

(42 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ ) 0.75–1.1 (m, 24 H), 1.4–1.85 (m, 18 H), 2.7–3.1 (m, 28 H), 4.4–5.8 (m, 8 H), 6.64 (d, 4 H), 7.08 (d, 4 H)

IR (KBr) 1741, 1662 cm<sup>-1</sup>

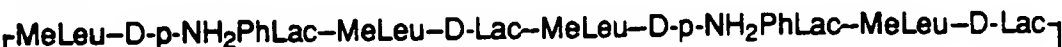
#### 実施例 9

MeLeu-D-p-NO<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-NO<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac

の粗生成物 (312 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に 10%-パラジウム炭素 (0.1 g) を加え、水素ガス雰囲気中大気圧下室温で 2 時間水素添加を行った。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマ



トグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール（４０：５５：５Ｖ／Ｖ）の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して



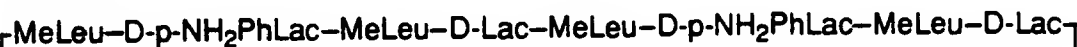
（１４４ｍｇ）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.75-1.1 (m, 24H), 1.4-1.85 (m, 18H), 2.7-3.1 (m, 16H), 4.4-5.8 (m, 8H), 6.64 (d, 4H), 7.08 (d, 4H)

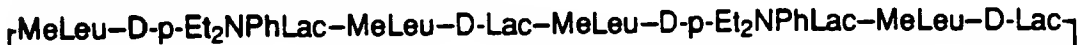
IR (KBr) : 1741, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 979 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 10



（２５０ｍｇ）のメタノール（１０ｍｌ）溶液にアセトアルデヒド（０．５６ｇ）及び１０％-パラジウム炭素（０．１５ｇ）を加え、水素ガス雰囲気中大気圧下室温で４時間水素添加を行った。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール（２５：７０：５Ｖ／Ｖ）の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して



（１４７ｍｇ）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.7-1.9 (m, 54H), 2.65-3.1 (m, 12H), 3.2-3.4 (m, 8H), 4.4-4.5 (m) 及び 5.0-5.8 (m) (8H), 6.45-6.6 (m, 4H), 7.0-7.1 (m, 4H)

IR (KBr) : 1741, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1091 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 11

MeLeu-D-p-NH<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-NH<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac

(250 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に 1-ヘキサナール (0.62 g) 及び 10%-パラジウム炭素 (0.15 g) を加え、水素ガス雰囲気中、大気圧下室温で 11 時間水素添加を行った。触媒を濾去し溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール (25:70:5 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去した。得られた残渣に 4N-塩酸-酢酸エチル (5 ml) を加え溶媒を留去し、再度同様の操作を行い

MeLeu-D-p-Hex<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-Hex<sub>2</sub>NPhLac-MeLeu-D-Lac 2HCl

(147 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.7-2.1 (m, 86H), 2.7-3.6 (m, 24H), 4.4-4.6 (m) 及び 5.0-5.7 (m) (8H), 7.3-7.45 (m, 4H), 7.6-7.75 (m, 4H)

IR (KBr) : 1743, 1656 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1315 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 12

3HCl · H-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OH の代りに 3HCl · H-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.24 g) を用いた以外は実施例 5 と同様にして

MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PipPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.82 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.7-1.1 (m, 24H), 1.2-1.9 (m, 30H), 2.65-3.2 (m, 24H), 4.4-4.55 (m) 及

び 5.0 - 5.7 (m) (8H), 6.84 (d, 4H), 7.09 (d, 4H)

IR (KBr) : 1740, 1663  $\text{cm}^{-1}$

FAB-MS : 1115  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 13

MeLeu-D-p-NH<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-NH<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac

(0.228 g) に 2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン (0.045 ml)、酢酸 (1 ml) を加え室温で 3 時間攪拌した後、50℃で 3 時間攪拌し、更に 2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン (0.045 ml) を加えそのまま 3 時間攪拌した。反応液を氷飽和炭酸水素ナトリウム水に注ぎ酢酸エチル (20 ml × 2) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール (50 : 45 : 5 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して

MeLeu-D-p-PylPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-PylPhLac-MeLeu-D-Lac

(56.6 mg) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.77 - 1.1 (m, 24H), 1.2 - 1.82 (m, 18H), 2.7 - 3.23 (m, 16H), 5.2 - 5.73 (m, 8H), 6.28 - 6.39 (m, 4H), 6.56 - 6.7 (m, 4H), 6.96 - 7.38 (m, 8H)

IR (KBr) : 1742, 1663  $\text{cm}^{-1}$

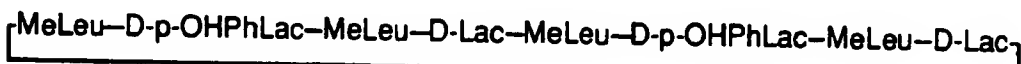
FAB-MS : 1079  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 14

MeLeu-D-p-NH<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-NH<sub>2</sub>PhLac-MeLeu-D-Lac

(48 mg) のトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) 溶液に室温で亜硝酸ナトリウム

(8 mg) を加え、反応液を 60 °C で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧留去し残渣をトルエンで共沸した。残渣に炭酸水素ナトリウム (84 mg)、水 (0.5 ml)、ジオキサン (2.5 ml) を加え、室温で 15 時間攪拌した後、水 (50 ml) を加え酢酸エチル (25 ml × 3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール (65 : 30 : 5 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して

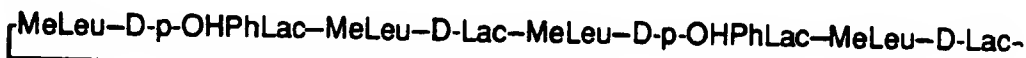


(40.4 mg) を得た。

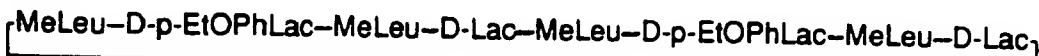
NMR (CDCl<sub>3</sub>, δ) : 0.70–1.8 (m, 42H), 2.7–3.15 (m, 16H), 4.38–4.55 (m) 及び 4.97–5.68 (m) (8H), 6.65–6.83 (m, 4H), 6.94–7.17 (m, 4H)  
IR (KBr) : 1741, 1648 cm<sup>-1</sup>

AB-MS : 981 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 15



(0.3 g) にジメチルホルムアミド (2 ml)、炭酸カリウム (128.5 mg)、沃化エタン (0.08 ml) を加え室温で 18 時間攪拌した後、水 (30 ml) を加え酢酸エチル (20 ml × 3) で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル (1 : 1 V/V) の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して



(0.188 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.76–1.09 (m, 24H), 1.3–1.82 (m, 16H), 2.7–3.15 (m, 16H), 3.99 (q, 4H), 4.4–4.58 (m) 及び 4.9–5.8 (m) (8H), 6.76–6.88 (m, 4H), 7.07–7.39 (m, 4H)

IR (KBr) : 1743, 1664 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1037 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 16

沃化エタンの代りに臭化n-ヘキサン (0.25 ml) を用いた以外は実施例 15 と同様にして

MeLeu-D-p-HexOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-HexOPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.179 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.70–1.9 (m, 64H), 2.68–3.2 (m, 16H), 3.91 (t, 4H), 4.42–4.56 (m) 及び 5.03–5.9 (m) (8H), 6.69–6.84 (m, 4H), 7.05–7.2 (m, 4H)

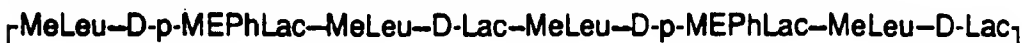
IR (KBr) : 1742, 1661 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1149 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 17

Boc-MeLeu-D-p-MEPHLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPHLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.03 g) に 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (20 ml) を加え、0℃で50分間攪拌した。溶媒を減圧留去し残渣をトルエンで共沸した後、ジクロルメタン (850 ml) を加え0℃まで冷却し、トリエチルアミン (0.47 ml) 及び塩化ビス (2-オキソ-3-オキサゾリジニル) フォスフィン (0.32 g) を加えそのまま14時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、5%クエン酸 (100 ml) を加え酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥

し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール（60：35：5 V/V）の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して



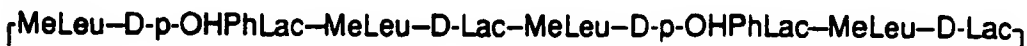
（0.506 g）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.78–1.08 (m, 24 H), 1.2–1.9 (m, 18 H), 2.62–3.09 (m, 16 H), 3.45 (s, 6 H), 3.65–3.82 (m, 4 H), 4.02–4.19 (m, 4 H), 4.6–4.78 (m) 及び 5.01–5.7 (m) (8 H), 6.8–6.96 (m, 4 H), 7.12–7.22 (m, 4 H)

IR (KBr) : 1740, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1097 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 18



（0.3 g）にジメチルホルムアミド（2 ml）、炭酸カリウム（128.5 mg）、1-ブロモ-2-（2-メトキシエトキシ）エタン（0.93 ml）、沃化ナトリウム（92.9 mg）を加え室温で17時間攪拌した後、50℃で24時間攪拌し、更に沃化ナトリウム（92.9 mg）を加えそのまま8時間攪拌した。水（30 ml）を加えエーテル（20 ml × 3）で抽出した。エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール（30：65：5 V/V）の混液で溶出した。所望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して



（0.105 g）を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.71–1.82 (m, 54 H), 2.84–

3. 23 (m, 16H), 3. 39 (s, 6H), 3. 59-3. 63 (m, 4H), 3. 63-3. 79 (m, 4H), 3. 79-3. 92 (m, 4H), 4. 03-4. 2 (m, 4H), 4. 39-4. 56 (m) 及び 5. 0-5. 77 (m) (8H), 6. 83 (d, 4H), 7. 13 (d, 4H)

IR (KBr) : 1743, 1662  $\text{cm}^{-1}$

FAB-MS : 1185  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 19

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りに Boc-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1. 24 g) を用いた以外は実施例 17 と同様にして

MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac

(0. 87 g) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 0. 79-1. 08 (m, 24H), 1. 20-1. 81 (m, 18H), 2. 71-3. 15 (m, 16H), 3. 85 (s) 及び 3. 86 (s) (6H), 4. 40-5. 89 (m, 8H), 6. 82-6. 93 (m, 4H), 7. 12-7. 27 (m, 4H)

IR (KBr) : 1741, 1663  $\text{cm}^{-1}$

FAB-MS : 1009  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 20

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りに Boc-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0. 79 g) を用いた以外は実施例 17 と同様にして

MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.51 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.75–1.15 (m, 24H), 1.20–1.85 (m, 18H), 2.70–3.18 (m, 16H), 3.78 (s, 6H), 4.40–5.78 (m, 8H), 6.70–6.88 (m, 6H), 7.10–7.25 (m, 2H)

IR (KBr) : 1739, 1661 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1009 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 21

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りに Boc-MeLeu-D-3,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.26 g)を用いた以外は実施例17と同様にして

MeLeu-D-3,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3,4-DMO-PhLac-MeLeu-D-Lac

(0.14 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.72–1.00 (m, 24H), 1.21–1.80 (m, 18H), 2.72–3.15 (m, 16H), 3.85 (s, 6H), 3.86 (s, 6H), 4.42–5.72 (m, 8H), 6.72–6.81 (m, 6H)

IR (KBr) : 1740, 1661 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1069 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 22

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りに Boc-MeLeu-D-2,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-2,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (1.49 g)を用いた以外は実施例17と同様にして



MeLeu-D-2,4-DMOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-2,4-DMO-PhLac-MeLeu-D-Lac

(0.95 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.78-1.12 (m, 24H), 1.20-1.80 (m, 18H), 2.70-3.16 (m, 16H), 3.75-3.90 (m, 12H), 4.40-5.83 (m, 8H), 6.35-6.43 (m, 4H), 7.01-7.12 (m, 2H)

IR (KBr) : 1740, 1661 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1069 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 23

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代わりに Boc-MeLeu-D-3,4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3,4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.59 g)を用いた以外は実施例17と同様にして

MeLeu-D-3,4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3,4-MODPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.29 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.80-1.12 (m, 24H), 1.22-2.00 (m, 18H), 2.63-3.20 (m, 16H), 4.35-4.53 (m) 及び 5.00-5.70 (m, 8H), 5.82-6.00 (m, 4H), 6.60-6.82 (m, 6H)

IR (KBr) : 1740, 1661 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1037 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 24

3HCl · H-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代わりに 3HCl · H-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-

MeLeu-D-Lac-OH (1.18 g) を用いた以外は実施例 5 と同様にして

MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3MA-4MOPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.390 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.75-1.1 (m, 24H), 1.2-2.1 (m, 18H), 2.6-3.3 (m, 28H), 3.85 (s, 6H), 4.4-4.55 (m) 及び 5.0-5.7 (m) (8H), 6.7-6.9 (m, 6H)

IR (KBr) : 1741, 1663 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1095 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 25

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OH の代りに Boc-MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.35 g) を、トリエチルアミンの代りに N-メチルモルフォリン (0.186 ml) を用いた以外は実施例 17 と同様にして

MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-3,4-DMAPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.19 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.70-1.10 (m, 24H), 1.15-1.90 (m, 18H), 2.68-3.20 (m, 40H), 4.39-4.60 (m) 及び 4.95-5.75 (m) (8H), 6.65-6.80 (m, 6H)

IR (KBr) : 1739, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1121 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 26

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-

MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りに  
 Boc-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-  
 MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.  
 82 g) を用いた以外は実施例17と同様にして

MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-o-FPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.58 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.64-1.13 (m, 24H), 1.21-  
 1.83 (m, 18H), 2.63-3.22 (m, 16H), 4.4-4.  
 57 (m) 及び 5.02-5.82 (m) (8H), 6.98-7.38 (m,  
 8H)

IR (KBr) : 1743, 1663 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 985 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例27

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-  
 MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りに  
 Boc-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-  
 MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.  
 77 g) を用いた以外は実施例17と同様にして

MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-m-FPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.534 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.7-1.06 (m, 24H), 1.1-1.  
 95 (m, 18H), 2.6-3.27 (m, 16H), 4.4-4.58  
 (m) 及び 5.0-5.78 (m) (8H), 6.82-7.1 (m, 6H),  
 7.18-7.38 (m, 2H)

IR (KBr) : 1741, 1663 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 985 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例28

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りに Boc-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-FPhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.99 g) を用いた以外は実施例 17 と同様にして



(0.686 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.7-1.1 (m, 24H), 1.18-1.9 (m, 18H), 2.62-3.23 (m, 16H), 4.4-4.58 (m) 及び 5.0-5.75 (m) (8H), 6.89-7.07 (m, 4H), 7.07-7.25 (m, 4H)

IR (KBr) : 1741, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 985 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 29

Boc-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MEPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りに Boc-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-PhLac-MeLeu-D-Lac-OH (0.96 g) を用いた以外は実施例 17 と同様にして



(0.461 g) を得た。

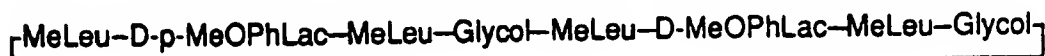
NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.78-1.06 (m, 24H), 1.3-1.82 (m, 18H), 2.64-3.21 (m, 16H), 3.78 (s, 3H), 4.6-4.78 (m) 及び 5.02-5.8 (m) (8H), 6.78-6.93 (m, 2H), 7.1-7.4 (m, 7H)

IR (KBr) : 1741, 1663 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 979 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 30

HCl · H-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-OHの代りにHCl · H-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-MeLeu-D-p-MeOPhLac-MeLeu-Glycol-OH (0.52 g) を用いた以外は実施例 5 と同様にして



(0.26 g) を得た。

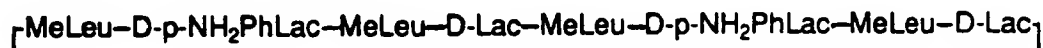
NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.75-1.1 (m, 24H), 1.2-1.8 (m, 12H), 2.7-3.2 (m, 16H), 3.78 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.2-5.8 (m, 10H), 6.75-6.9 (m, 4H), 7.05-7.2 (m, 4H)

IR (KBr) : 1741, 1663 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 981 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 31

オキシジアセトアルデヒドビス (ジエチルアセタール) (0.50 g) の水懸濁液 (5 ml) に酢酸 5 滴を加え 100℃ で 30 分間加熱した。得られたオキシジアセトアルデヒド水溶液に



(0.198 g) のアセトニトリル溶液 (5 ml) を加え、30 分間室温で攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH を 7.0 に調整した。水素化シアノホウ素ナトリウム (0.055 g) を加え酢酸を加えることにより pH を 7.5 以下に保ちつつ 2 時間室温で攪拌した。得られた反応溶液に水 (50 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサン、酢酸エチル及びエタノール (55 : 40 : 5 V/V) の混液で溶出した。所

望の生成物を含む溶出画分の溶媒を減圧留去して

MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac-MeLeu-D-p-MorPhLac-MeLeu-D-Lac

(0.045 g)を得た。

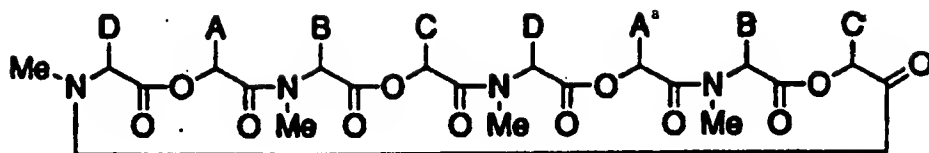
NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 0.8-1.1 (m, 24H), 1.3-1.8  
(m, 18H), 2.7-3.2 (m, 24H), 3.8-3.9 (m,  
8H), 4.4-4.55 (m) 及び 5.0-5.7 (m) (8H), 6.82  
(d, 4H), 7.13 (d, 4H)

IR (KBr) : 1740, 1662 cm<sup>-1</sup>

FAB-MS : 1119 [M+H]<sup>+</sup>

## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式：



(I)

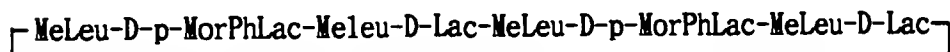
(式中、Aは適当な置換基を有するベンジル基または適当な置換基を有していてもよいフェニル基、A<sup>\*</sup>は適当な置換基を有していてもよいベンジル基または適当な置換基を有していてもよいフェニル基、BおよびDはそれぞれ低級アルキル基、Cは水素または低級アルキル基を意味する)で示される化合物またはその塩。

2. AおよびA<sup>\*</sup>がそれぞれ環状アミノ、ジ低級アルキルアミノまたは低級アルコキシで置換されたベンジル基、BおよびDがそれぞれイソプロピル基、Cがメチル基である請求項1記載の化合物。

3. AおよびA<sup>\*</sup>がそれぞれモルホリノ、ジメチルアミノ又はメトキシで置換されたベンジル基である請求項1記載の化合物。

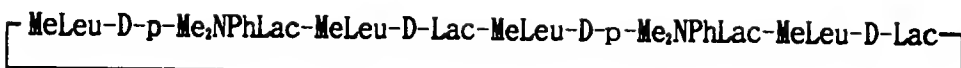
4. AおよびA<sup>\*</sup>がそれぞれアミノ基、ニトロ基又は水酸基で置換されたベンジル基、BおよびDがそれぞれイソプロピル基、Cがメチル基である請求項1記載の化合物。

## 5. 式：



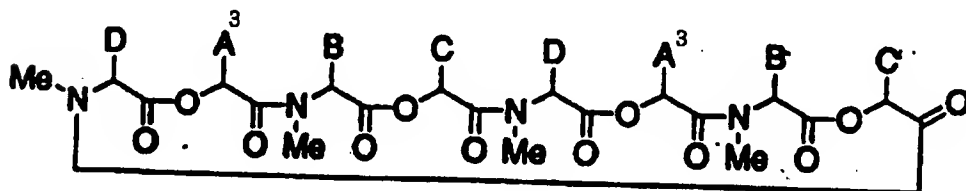
で示される化合物。

## 6. 式：

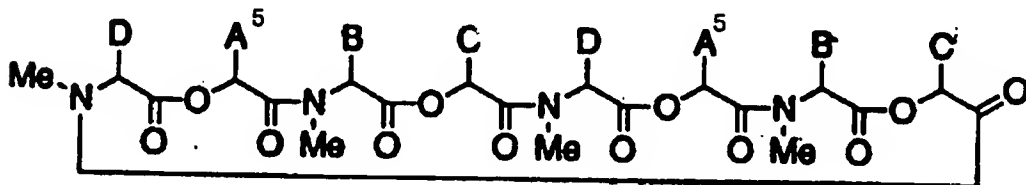


で示される化合物。

7. 一般式：



で示される化合物またはその塩を環状ニル化反応に付すことにより一般式：

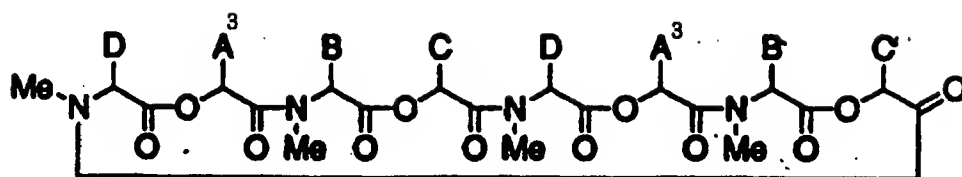


で示される化合物またはその塩を製造する方法。

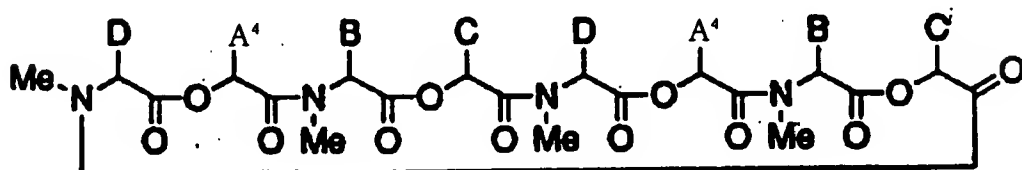
(式中、BおよびDはそれぞれ低級アルキル基、Cは水素または低級アルキル基、A<sup>3</sup>はアミノ基若しくはアミノ基と低級アルコキシ基を有するベンジル基、A<sup>5</sup>は環状アミノ基または環状アミノ基及び低級アルコキシ基を有するベンジル基、である)。

8. 一般式：





で示される化合物またはその塩をアルキル化反応に付すことにより一般式：



で示される化合物またはその塩を製造する方法。

(式中、BおよびDはそれぞれ低級アルキル基、Cは水素または低級アルキル基、A<sup>3</sup>はアミノ基若しくはアミノ基と低級アルコキシ基を有するベンジル基、A<sup>4</sup>はモノ若しくはジ低級アルキルアミノベンジル基、またはモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基及び低級アルコキシ基、である)。

9. 請求項1記載の化合物またはその塩を有効成分とする駆虫剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/00286

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D273/00, 413/10, 417/10, 487/04, 487/08, A61K31/395

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D273/00, 413/10, 417/10, 487/04, 487/08, A61K31/395

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS Online

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, A, 3-35796 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), February 15, 1991 (15. 02. 91), Claims 1, 4 & EP, A, 382173 & US, A, 5116815	1, 9 2-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 28, 1993 (28. 04. 93)

Date of mailing of the international search report

May 25, 1993 (25. 05. 93)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.<sup>8</sup> C07D273/00.413/10.417/10.487/04.487/08, A61K31/395</p>								
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl.<sup>8</sup> C07D273/00.413/10.417/10.487/04.487/08, A61K31/395</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>								
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS Online</p>								
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>JP, A, 3-35796 (明治製菓株式会社) 15. 2月, 1991 (15. 02. 91) 特許請求の範囲 1, 4 &amp; EP, A, 382173 &amp; US, A, 5116815</td> <td>1. 9 2-8</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X A	JP, A, 3-35796 (明治製菓株式会社) 15. 2月, 1991 (15. 02. 91) 特許請求の範囲 1, 4 & EP, A, 382173 & US, A, 5116815	1. 9 2-8
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号						
X A	JP, A, 3-35796 (明治製菓株式会社) 15. 2月, 1991 (15. 02. 91) 特許請求の範囲 1, 4 & EP, A, 382173 & US, A, 5116815	1. 9 2-8						
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>								
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&amp;」 同一パテントファミリー文献</p>								
<p>国際調査を完了した日</p> <p>28. 05. 93</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>25.05.93</p>						
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP)</p> <p>郵便番号 100</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>大宅 郁 治 ④</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3453</p>						

EP

US

特許協力条約

PCT

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
(PCT18条、PCT規則43、44)

部長 審判長 審判官 審判官補

進行管理  
担当官出願人又は代理人  
の書類記号

PCT-F8

今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知（様式PCT/ISA/220）  
及び下記を参照すること。

国際出願番号

PCT/JP 93/00286

国際出願日

(日.月.年) 08.03.93

優先日

(日.月.年) 17.03.92

出願人（氏名又は名称）

藤沢薬品工業株式会社

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条（PCT18条）の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。1. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない（第I欄参照）。2. ☐ 発明の単一性が欠如している（第II欄参照）。3. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド及び／又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。☐ この国際出願と共に提出されたもの☐ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの☐ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない☐ この国際調査機関が替換えたもの4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。  
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条（PCT規則38.2条）の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。☒ なし☐ 出願人は図を示さなかった。☐ 本図は発明の特徵を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>5</sup> C07D273/00, 413/10, 417/10, 487/04, 487/08, A61K31/395

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>5</sup> C07D273/00, 413/10, 417/10, 487/04, 487/08, A61K31/395

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS Online

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP, A, 3-35796 (明治製菓株式会社) 15. 2月. 1991 (15. 02. 91) 特許請求の範囲 1, 4 & EP, A, 382173 & US, A, 5116815	1, 9 2-8

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は発明の理解のため  
に引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 05. 93

国際調査報告の発送日

25.05.93

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大宅 郁 治

電話番号 03-3531-1101 内線 3453

4 C 9 2 8 3

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
Washington, D.C.

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

15 April 1994 (15.04.94)

International application No.:

PCT/JP93/00286

International filing date:

08 March 1993 (08.03.93)

Applicant:

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

           copy of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorised officer:

M. Mori

Telephone No.: (41-22) 730.91.11

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
DOCUMENT TRANSMITTED

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark  
Office  
Washington, D.C.

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

31 August 1994 (31.08.94)

International application No.:

PCT/JP93/00286

International filing date:

08 March 1993 (08.03.93)

Applicant:

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al

The International Bureau transmits herewith the following documents and number thereof:

\_\_\_\_\_ copy of the English translation of the international preliminary examination report (Article 36(3)(a))

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorised officer:

M. Mori  
Telephone No.: (41-22) 730.91.11